Machine Translated by Google

Dimetil sülfoksit (DMSO) Travma ve Hastalı kta

STANLEY W. JACOB
JACK C. DE LA TORRE

CRC Press
Taylor & Francis Group

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

Dimetil sülfoksit (DMSO) Travma ve Hastalı kta

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

Dimetil sülfoksit (DMSO) Travma ve Hastalı kta

STANLEY W. JACOB
JACK C. DE LA TORRE

CRC Press
Taylor & Francis Group
Boca Raton London New York

CRC Press is an imprint of the
Taylor & Francis Group, an **informa** business

Machine Translated by Google

CRC Basın

Taylor & Francis Grubu
6000 Broken Sound Parkway NW, Süit 300
Boca Raton, FL 33487-2742

© 2015 Taylor & Francis Group, LLC tarafından
CRC Press, bir Informa işletmesi olan Taylor & Francis Group'un bir damgasıdır.

Orijinal ABD Hükümeti eserleri üzerinde hak iddiası yok
Sürüm Tarihi: 20150209

Uluslararası Standart Kitap Numarası -13: 978-1-4987-1468-6 (eKitap - PDF)

Bu kitap, gerçek ve saygın kaynaklardan elde edilen bilgileri içermektedir. Güvenilir veri ve bilgileri yayınlamak için makul çabalar gösterilmiştir, ancak yazar ve yayıncı, tüm materyallerin geçerliliği veya kullanımlarının sonuçları konusunda sorumluluk kabul edemez. Yazarlar ve yayıncılar, bu yayında çoğaltılan tüm materyallerin telif hakkı sahiplerini bulmaya çalışmış ve bu formda yayınlama izni alınmamışsa telif hakkı sahiplerinden özür dilemiştir. Herhangi bir telif hakkı materyali onaylanmadıysa, lütfen yazın ve bize bildirin, böylece gelecekteki herhangi bir baskıda düzeltebiliriz.

ABD Telif Hakkı Yasası kapsamında izin verilenler dışında, bu kitabın hiçbir bölümü, fotokopi, mikrofilme alma ve kayıt dahil olmak üzere şu anda bilinen veya bundan sonra icat edilecek herhangi bir elektronik, mekanik veya diğer yollarla herhangi bir biçimde yeniden basılamaz, çoğaltılamaz, iletilemez veya kullanılamaz. veya herhangi bir bilgi depolama veya erişim sisteminde, yayıncıların yazılı izni olmadan.

Bu çalışmadaki materyalin fotokopisini çekmek veya elektronik olarak kullanmak için lütfen www.copyright.com'a (http://www.copyright.com/) erişin veya Copyright Clearance Center, Inc. (CCC), 222 Rosewood Drive, Danvers ile iletişime geçin. , MA 01923, 978-750-8400. CCC, çeşitli kullanıcılar için lisans ve kayıt sağlayan kar amacı gütmeyen bir kuruluştur. CCC tarafından fotokopi lisansı verilen kuruluşlar için ayrı bir ödeme sistemi düzenlenmiştir.

Ticari Marka Bildirimi: Ürün veya şirket adları, ticari markalar veya tescilli ticari markalar olabilir ve ihlal amacı olmaksızın yalnızca tanımlama ve açıklama amacıyla kullanılır.

Taylor & Francis Web sitesini şu adresten ziyaret edin:
http://www.taylorandfrancis.com

ve CRC Press Web sitesinde
http://www.crcpress.com

Machine Translated by Google

İ çindekiler

Önsöz ix
Yazarlar xi
Giriş..... xiii

Bölüm 1 DMSO Kimyası 1

DMSO'nun Kimyasal Yapı sı ve Özellikleri ..... 1 DMSO
Çözülmesi ve Kimyasal Aktivite . ..... 3 Protein
Katlanması 4
Geçirgenlik İ yileştirme ....
.4 Kimyasal Refakatçi olarak DMSO 5
Elektrolit olarak DMSO..... 8
Kriyokoruma 9
Denizde ve Atmosferde DMSO 10
Referanslar 11..... .....

Bölüm 2 Temel Farmakolojide DMSO 15

DMSO'nun Emilimi, Kaderi ve Ekskresyonu 15
Penetrasyon 16
Kimyasal Şaperonlar ....
16 Bir Ağ rı İ lacı Olarak DMSO 17
Anti-inflamatuar 21
Prostaglandinler ....
21 Kalp Hastalı ğ ı 24
Ülseratif Kolit.... .... 28 Cilde
Penetran 29
Yara İ yileşmesi 29
Yanı klar ve Yara Dokusu. 30
Solunum Stimülasyonu 32
Akut Solunum Sı kı ntı sı Sendromu 33
Deneysel Künt Göğ üs Travması 34
Otofaji 35
Diürez... 36
Kolinesteraz İ nhibisyonu 36
Çözücü Eylemi 37
Veterinerlik Kullanı mları 37
Teratoloji ve LD50 38
Oküler Etkiler ....
.39 DMSO'nun İ ntrawound Uygulaması 40
Referanslar 40

Machine Translated by Google

Bölüm 3 DMSO Klinik Farmakoloji 49

Hastalıkta DMSO 49
Ağrı 50
İnterstisyel Sistit 59
Gastrointestinal Bozukluklar 61
Otoimmün Bozukluklar 61
Solunum 62
Amiloidoz ve Skleroderma 62
Tromboembolik Olaylar 63
Trombosit Deagregasyonu ve Serbest Radikal Süpürme 66
Doku Faktörü ve Enflamasyon 68
Klinik Toksikoloji 70
Referanslar 71

Bölüm 4 Genetikte DMSO 81

İyonize Radyasyondan Korunma 81
Tek ve Çift Zincirli DNA Kopmalarının DMSO Koruması 83
Hücresel Farklılaşmada DMSO 88
Kanser Kök Hücreleri ve Farklılaşması 92
Referanslar 93

Bölüm 5 Temel Mikrobiyolojide DMSO 99

Bakteriyel Enfeksiyonlarda DMSO 99
Antimikrobiyaller Çağı 99
DMSO ve Patojenler 101
Viral ve Fungal Patolojide DMSO 108
Referanslar 111 ....

Bölüm 6 Klinik Mikrobiyolojide DMSO 115

Bakteriler Antibiyotik Direncini Nasıl Sağlar? 115
Çoklu İlaca Dirençli Tüberkülozda DMSO 116
Referanslar 121

Bölüm 7 Malignitede DMSO 123

DMSO ve Neoplazi 123
Arkadaş Lösemi Hücreleri 123
HL-60 İnsan Hücre Hattı 124
Metastatik Karaciğer Hastalığı 125
Antikanser Ajanlarla Birleştirilmiş DMSO 126
Ekstravazasyonda DMSO 127

Machine Translated by Google

Kanser ve Radyasyon..... 127
Oniks Embolizasyonu ...128..... .....
Referanslar 129

Bölüm 8 Temel Nöroproteksiyonda DMSO 133

Beyin Travması na Genel Bakı ş ....
133 İ kincil Yaralanma ve İ skemik Penumbral Nöronlar 135
Deneysel Beyin Travması nda DMSO .....Hasarı...nda Serbest. 137 Beyin
Radikaller ..... 144 Beyin
Hasarı nda Serebral Hemodinamik Fonksiyon 146
Prostaglandinler ....
148 Doku Faktörü 151 Serebral Kan Akı şı.....
153 Sarsı ntı .. ..
154 DMSO Beyin Sarsı ntı sı nda ....
157 DMSO Bir Glikolitik Ara Ürünle Kombine ..... 157 DMSO Ex in
perimental Beyin İ skemisi..... 160 Kullanı m için Etik
Hususlar CNS Yaralanmaları nda İ nsan Olmayan
Primatlar 163
Deneysel İ nmede DMSO'nun Rolü .... 164 DMSO
Beynine Füze Yaralanması nda..... ..... 172 DMSO Füze
Yaralanması nda Mannitol ile Karşı laştı rı ldı . ..... 176 DMSO
Yaşlanma Araştı rmaları nda ....
176 DMSO'da Deneysel Demans..... ... Deneysel
Omurilik Yaralanması nda 178 DMSO ..... 182 DMSO olarak
Çözücü 187
Referanslar 188

Bölüm 9 Klinik Nöroproteksiyonda DMSO 203

Klinik Travmatik Beyin Hasarı na Genel Bakı ş.....203 Çocuklarda
Kafa Yaralanması ....207 Travmatik
Beyin Hasarı nı n Maliyeti ve Sonuçları .....207 Kronik Travmatik
Ensefalopati. .....208 Tedavi Travmatik beyin
hasarı ....209 Travmatik Beyin Hasarı nda
DMSO..... ..... 211 Travmatik Beyin Hasarı için
Optimal DMSO Dozu ..... 214 Travmatik Beyin Hasarı nda DMSO
Dozları nı n, Tedavi Süresinin ve Birinci veya İ kinci Basamak Tedavi Olarak
Kullanı mı nı n Karşı laştı rı lması ..... 216 Kafa İ çi Anevrizma
Kanaması nda DMSO..... ..... 221 Travmatik Beyin Hasarı nda
Progesteron ile Karşı laştı rı lan DMSO.....224 DMSO + Fruktoz-1,6-Disfosfat
(FDP) İ skemik İ nme için....227 Referanslar ....
231

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

Önsöz

Ben şahsen Dr. Stanley W. Jacob ve Dr. Jack C. de la Torre'yi uzun yıllardır tanıyorum. Dr. Jacob ile ilk karşılaşmam, Boston, Massachusetts'teki Boston Şehir Hastanesinde cerrahi stajyer olduğum zaman oldu. Dr. Jacob birdenbire ortaya çıktığında, acil serviste stajyer olarak çalıştığım ilk ayımdı. Bir hastayı tedavi ediyordum ve o bana ne yaptığım ve hangi nedenlerle yaptığım konusunda sorular sormaya başladı. O zaman, onun başka bir servisten küstah bir tıp asistanı olduğuna inandım ve benim pahasına bilgisini göstermeye çalıştı ve bu yüzden ona "uzaklaşmasını" söyledim. Jacob, özenle kolalanmış beyaz laboratuvar önlüğü içinde bana baktı ve usulca sordu, "Kim olduğumu biliyor musunuz?" ve sonra bana, Boston'da cerrahi eğitimi alan herkes tarafından saygı duyulan bir pozisyon olan Harvard Cerrahi Servisi'nin baş asistanı olduğunu bildirmeye devam etti. Hemen özür diledim ve bana öğretebileceği her şeyin memnuniyetle karşılanacağını söyledim. Jacob ve ben, bu eğlenceli yanlış kimlik vakasını hatırlayarak yıllar boyunca iyi bir kahkaha paylaştık.

DMSO olarak da bilinen dimetilsülfoksitle yıllar önce bana bu ilacın merkezi sinir sistemi yaralanmaları ndaki olağandışı özelliklerinden bahseden Dr. de la Torre tarafından tanıtıldım. O zamandan beri omurilik travması konusundaki araştırmamda DMSO'yu başarıyla kullandım.

Dr. Jacob ve de la Torre, ilk kez 1866'da sentezlenen ve çoğu kimya laboratuvarında önemli ve her yerde bulunan bir çözücü haline gelen bir ilaçolan DMSO'nun kapsamlı ve benzersiz biyolojik eylemlerini kapsayan bir kitap yazdılar. DMSO'nun çoklu kullanımları son yarım yüzyılda araştırılmış ve rapor edilmiş olmasına rağmen, bu kitap DMSO kullanımıyla doğrudan ve dolaylı olarak oluşturulan çeşitli araştırma ve terapi alanlarını açıklar ve tartışır. Kitap, DMSO'nun memeli dokusundaki fizyolojik ve biyokimyasal etkilerine ilişkin bilgilerle doludur ve dünya çapında bilim adamları tarafından gerçekleştirilen binlerce çalışmadan elde edilen kanıta dayalı araştırmaları kullanarak bu eylemlerin son derece doğru bir hesabını sunar. Tıp camiasındaki birçok kişinin DMSO'nun bir dizi tıbbi problem için bir tedavi olarak potansiyelinin farkında olup olmadığını merak etmek gerekir.

DMSO'nun klinik olasılıkları, 1964'te bir kimyagerin Dr. Jacob'a, DMSO'nun cildine dokunduktan sonra, dilinde sarımsak benzeri bir tat hissettiğini gözlemlediğinde ortaya çıktı. Yıllar boyunca birçok kişi DMSO'yu kullanırken aynı deneyime sahip olsa da, kimyagerin cildiyle temas ettikten sonra DMSO'nun dermise nüfuz ettiğini ve diline hızlı bir şekilde taşınarak kan dolaşımına girdiğini fark eden Dr. Jacob oldu. Bu gözlem, DMSO'nun hücre biyolojisi ve klinik kullanım potansiyeli üzerine yıllarca süren çalışmalara yol açtı ve bu da binlerce bilimsel ve tıbbi makalenin yayınlanmasıyla sonuçlandı.

Dr. de la Torre'nin DMSO'nun travmatik beyin yaralanmaları, felçve demans için temel ve klinik kullanımları na ilişkin raporları, özellikle ilacın kafa içi basıncını düşürme, beyin kan akışını artırma ve solunumu stabilize etme üzerindeki olumlu etkileri açısından ilgi çekicidir.

Machine Translated by Google

Kitabın bölümleri, okuyucuya DMSO'nun yapısını ve kimyasal etkilerini, ardından temel ve klinik farmakolojisini ve ağrı, inflamatuar bozukluklar, enfeksiyon, DNA hasarı, kanser, felç beyin travması ve omurilik üzerindeki tıbbi eylemlerini tanıtmak için düzenlenmiştir. incinme. Önemli sayıda referans sunulan kanıtları desteklemektedir.

Dr. Jacob ve de la Torre kendi alanlarında, cerrahide ve sinirbilimde tanınmış araştırmacılardır ve akademik yaşamlarının büyük bir bölümünü DMSO çalışmalarına adamışlardır. Bu yazarlar, bu olağandışı molekül hakkında kanıta dayalı ilk veri koleksiyonunu ürettiler. Bu kitabın DMSO hakkında standart bir referans haline gelmesini ve okuyucuların gelecekte bu ilacın kullanımıyla iyileştirilebilecek bir dizi klinik durumun araştırılması ve tedavisi için bu kitaba başvurmalarını beklemek mantıklıdır. Kitap, sağlık sistemindeki profesyonellere yönelik olmasına rağmen, DMSO'yu etiketdışı bir ilaçolarak kullanan sıradan okuyuculara hitap etmelidir.

Harry S. Goldsmith, MD, FACS
Nörolojik Cerrahi Klinik Profesörü
Kaliforniya Üniversitesi, Davis
Davis, Kaliforniya

Machine Translated by Google

Yazarlar

Dr. Stanley W. Jacob, MD, dimetilsülfoksitin (DMSO) tıbbi özelliklerini keşfeden kişidir. Bu keşif, ağrı, iltihaplanma, skleroderma, interstisyel sistit, artrit, dirençli tüberküloz, kanser, kriyobiyoloji, serbest radikaller, felçve nöroproteksiyon gibi alanlarda 20.000'den fazla yayına yol açmıştır. Jacob, MD'sini Ohio State Üniversitesi'nden aldı ve cerrahi eğitimini Boston'daki Beth Israel Hastanesi'nde tamamladı. Oregon Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde fakülteye atanmadan önce Harvard Cerrahi Hizmetleri'nde cerrahi baş asistanı ve Harvard Tıp Fakültesi'nde cerrahi eğitmeniydi, burada Organ Nakli Programı direktörü oldu ve daha sonra Gerlinger rütbesine yükseldi. cerrahi profesörü.

Jacob, kariyeri boyunca, özellikle Kemper Foundation Research Scholar, Markle Scholar in Medical Sciences, Governor's Award for Outstanding Northwest Scientist ve National Health Foundation'dan Yılın İnsani Yardımı dahil olmak üzere DMSO üzerine yaptığı araştırmalardan dolayı birçok onursal ödül aldı.

Dr. Jacob, DMSO üzerine dünya çapında düzenlenen 16 uluslararası araştırma konferansına başkanlık veya eş başkanlık yapmıştır. Elements of Anatomy and Physiology (WB Saunders, 1989) klasikleri de dahil olmak üzere bir düzine tıp kitabının yazarıdır. ve İnsanda Yapı ve İşlev (WB Saunders, 1978). Yayın listesinde 170'den fazla hakemli makale, düzinelerce kitap bölümü ve Britannica Ansiklopedisi'ndeki girdiler yer alıyor. Dr. Jacob şu anda Oregon Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde fahri cerrahi profesörüdür. Dr. Stanley Jacob, 17 Ocak 2015'te vefat etti. Mirası yaşıyor.

Jack C. de la Torre, MD, PhD, 1970'lerin başında, Chicago Üniversitesi'nde nöroşirürjide yardımcı doçent olarak atanmasından kısa bir süre sonra dimetilsülfoksit (DMSO) üzerindeki çalışmalarına başladı. Dr. de la Torre'nin araştırması, DMSO'nun kafa içi basıncı hızla düşürme, beyin kan akışını yeniden sağlama ve ölümcül travmatik beyin yaralanmaları yaşayan insan dışı primatlarda solunumu stabilize etme yeteneğini ortaya çıkardı. Sonraki sekiz yıl boyunca beyin travması bulgularını genişletti ve intravenöz DMSO uygulamasının deneysel iskemik inme ve omurilik travmasını takiben birincil ve ikincil hasarın tedavisinde etkili olduğunu gösterdi. DMSO'nun bu nöroprotektif özellikleri, son otuz yılda diğer araştırmacılar tarafından geniş çapta doğrulanmıştır.

Machine Translated by Google

DMSO tedavisine uygun başka rahatsı zlı klar, 1983 yı lı nda Dr. de la Torre başkanlı ğ ı nda ve New York Bilimler Akademisi sponsorluğ unda düzenlenen "Dimetil Sülfoksitin Biyolojik Eylemleri ve Tı bbi Uygulamaları " uluslararası konferansı nda rapor edildi.

Chicago Üniversitesi'ndeki ilk fakülte ataması nı n yanı sı ra, Dr. de la Torre, Chicago'daki Northwestern Üniversitesi'nde, Kanada'daki Ottawa Üniversitesi'nde ve Cleveland'daki Case Western Üniversitesi'nde nöroşirürji ve sinirbilim alanları nda profesörlük atamaları yapmı ştı r. O California Üniversitesi, San Diego, Valencia Üniversitesi, İ spanya ve Laboratoire de Physiopathologie Cerebrovasculaire, Paris, Fransa'da misafir profesördü. Dr. de la Torre, 180'den fazla hakemli araştı rma makalesi yayı nladı ve patoloji, nörotransmiterler ve Alzheimer hastalı ğ ı hakkı nda bir düzine tı bbi metin yazdı veya düzenledi. Dr. de la Torre'nin nöroanatomi ve nöropatoloji eğ itimi, onu felç beyin travması ve bunama dahil olmak üzere beyin bozuklukları nda uzmanlaşmaya yönlendirdi. Araştı rmaları na Austin'deki Texas Üniversitesi'nde yardı mcı psikoloji profesörü olarak devam etmektedir.

Machine Translated by Google

giriiş

İ lk olarak 1866'da Rus kimyager Alexander Saytzeff tarafı ndan özel bir kimyasal bileşik olarak izole edilen dimetilsülfoksit (DMSO), diğ er olağ anüstü özellikleri araştı rmacı lar ve gezegendeki milyonlarca insan tarafı ndan bilinene kadar onlarca yı l boyunca mükemmele yakı n bir çözücü olduğ unu kanı tladı .

DMSO, ilaçgeliştirme dünyası ndan ç kmı ş en dikkat çekici ajanlardan biridir. Bitkileri, hayvanları ve insanları içeren çok çeşitli biyolojik eylemleri, Jacob ve Hershler tarafı ndan 1964'te tı bbi keşfinden bu yana gezegenin her yerinden bilimsel literatürde on binlerce makalenin yazı lması na yol açmı ştı r.1

Bu araştı rmacı lar ilk olarak DMSO'nun klinik uygulamaları na dikkat çektiler ve böylelikle hastalı k, acı ve travmanı n hafifletilmesine yönelik bir Pandora'nı n tı bbi ve bilimsel araştı rma kutusunu açtı lar. Jacob ve Hershler1 tarafı ndan yapı lan en erken ve en etkileyici gözlem , DMSO cilde zarar vermeden nüfuz eder.

Cilde dökülen birkaçdamla DMSO, dil üzerinde hı zla belirgin bir sarı msak tadı na neden olur ve bu da deri yoluyla dolaşı ma anı nda nüfuz ettiğ ini gösterir. Bu gerçek bile tek başı na DMSO'yu küçük moleküllerin (500 Da'nı n altı nda) bütünleşmeyi geçebileceğ i ve olası topikal dermatoterapi alanı nda değ erlendirilebileceğ i özel kulübe yerleştirdi. Daha sonraki yı llarda, DMSO intravenöz olarak test edildi ve hayvanlarda ve insanlarda çeşitli travma türlerine karşı nöroprotektif bir ajan olarak hı zlı ve güvenli aktivite gösterdiğ i gösterildi.

Jacob'ı n ilk makalesi ve onu takip eden diğ er makaleler, işbirlikçilerden oluşan bir ekiple DMSO'nun ağ rı , anti-enflamasyon, vazodilatasyon, skar dokusunun azalması ve tüberküloza dirençli basillere karşı öldürme eylemi de dahil olmak üzere antimikrobiyal aktivite üzerindeki etkilerini anlattı .

Bu bulgular, hem in vitro hem de laboratuvar ortamı nda sürekli bir bilimsel makale dizisine yol açmı ştı r. ve günümüze kadar devam eden in vivo sistemler. Ayrı ca, araştı rmacı ları n travma ve hastalı kla bağ lantı lı biyokimyasal, moleküler, fizyolojik, farmakolojik ve tı bbi sistemler üzerinde DMSO'nun özelliklerini bildirdiğ i birkaçdüzine uluslararası konferans düzenlendi.

Bu kitap, DMSO'nun güçlü bir ağ rı kesici olarak etkileri ve osteoartrit, interstisyel sistit, gastrointestinal inflamatuar değ işiklikler, skleroderma, solunum sı kı ntı sı , myasthenia gravis, kalp hastalı ğ ı , travmatik beyin hasarı , felç Alzheimer hastalı ğ ı ve omurilik travması .

DMSO söz konusu olduğ unda, böylesine geniş bir biyolojik ve farmakolojik aktivite yelpazesine sahip bir ajan nası l sı nı flandı rı lı r? Küçük ve basit bir molekül bu tı bbi durumları faydalı bir şekilde etkileyebilir mi? Ve eğ er öyleyse, bu süreçlerde hangi mekanizmalar rol oynuyor?

DMSO'nun çeşitli tı bbi durumlar üzerindeki farmakoterapötik etkilerini araştı rmak için kitap, DMSO'nun serbest radikal süpürücü olarak etkisini inceleyen bilimsel araştı rmanı n eleştirel bir analizini sunar; bir anti-inflamatuar, anti-ağ rı , antikanser,

Machine Translated by Google

hücre zarı stabilizatörü; ve travma ve hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde anöroprotektif ajan.

DMSO'nun kimyasal bir şaperon olarak hareket etme ve cilt üzerine topikal olarak uygulanan eşlik eden bir bileşiğin penetrasyonunu arttırma yeteneği, seçici moleküllerin perkütan nakli ile ilaçverme alanının kapısını açmıştır.

Kitap, DMSO'nun kimyasal yapısının DNA hasarı, serbest radikal oluşumu, iltihaplanma, enfeksiyon ve doku yaralanması tarafından üretilen toksik molekülleri nasıl reaksiyona sokabildiğini ve etkisiz hale getirebildiğini araştırıyor. DMSO tarafından baskılanan birçok toksik ve potansiyel olarak öldürücü molekül, kemokinler, interlökinler, tümör nekroz faktörü, tromboksan, doku faktörü, trombin ve glutamat eksitotoksisitesini içerir.

Bu toksik moleküllerin çoğu, travmatik yaralanmalara ikincil bir tepki olarak ortaya çıkar ve klinik tabloyu ve hastalığın ortaya çıkmasını engelleyen sayısız bozukluk. Bu nedenle, klinik potansiyelini gösteren binlerce makaleye rağmen, DMSO'nun biyolojik etkileri ve terapötik yararlılığı, yüzeyde zar zor çizildi.

Bu kitabın, DMSO'nun nasıl çalıştığının birçok yönünü açıklamak ve hastalara ve acı çekenlere yardım etmenin daha iyi yollarını aramak için yeni kapılar açmak için bir rehber olarak hizmet edeceğini umuyoruz.

Bu kitap, DMSO'nun biyolojik çeşitliliği ve tıbbi uygulamaları hakkında daha fazla bilgi edinmek isteyen sağlık çalışanları, klinisyenler, temel bilim adamları ve sağlık bilincine sahip tüketicilerin ilgisini çekecektir.

REFERANS

1. Jacob SW, Bischel M, Hershler RJ. Dimetil sülfoksit (DMSO): Farmakoterapide yeni bir konsept. Curr Ther Res Clin Exp. 1964; Şubat;6:134–135.

Machine Translated by Google

1 DMSO Kimyası

DMSO'NUN Kİ MYASAL YAPISI VE ÖZELLİ KLERİ

Dimetil sülfoksit (DMSO) ilk olarak 1866'da sentezlendi ve bulgu bir yı l sonra Rus organik kimyager Alexander Saytzeff tarafı ndan bildirildi.1 DMSO'nun diğ er yaygı n isimleri metil sülfoksit ve metilsülfinilmetandı r. Sülfoksit , iki karbon atomuna bağ lı bir sülfinil fonksiyonel grubu içeren kimyasal bir bileşiktir. DMSO molekülü, kükürt, oksijen ve karbon atomları içeren piramidal bir yapı ya sahiptir. Merkezde kükürt atomu, köşelerde ise iki metil grubu, oksijen atomu ve bağ yapmayan bir elektron çifti yer alı r (Şekil 1.1). Kükürt atomu pozitif dipol görevi görür ve metil grupları nı n hidrojen atomları nı aktive ederek onları zayı f asidik hale getirir ve serbest radikal reaksiyonları nda uzaklaştı rı lmaya karşı çok dirençlidir ve sadece sodyum hidrit gibi kuvvetli bazik reaktifler tarafı ndan uzaklaştı rı lması na izin verir.2

DMSO, odun hamurunun bir yan ürünü olarak üretilir. Kraft hamurlaştı rma sı vı sı atı kları nda bulunan lignin, yapı sı bilinmeyen bir polimerdir ve DMSO'nun başlı ca kaynağ ı dı r. DMSO sentezi, kağ ı t üretiminin bir yan ürünü olan dimetil sülfürden türetilir.

Odun yaklaşı k %25-30 oranı nda lignin ve %6'ya kadar sülfit atı k likörü içerir.3 DMSO, Amerika Birleşik Devletleri'nde Gaylord Chemical Corporation tarafı ndan ticari olarak sağ lanı r ve bu da ilaçdağ ı tı mı ve sağ lı k uygulamaları için son derece saf DMSO derecesini sağ lar.

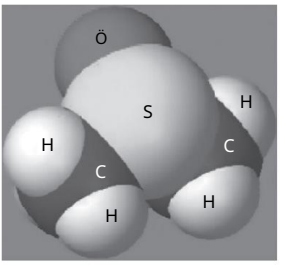
DMSO'da bulunan temel kirlilik sudur ve saflaştı rı lmı ş çözücü, atmosfere maruz kaldı ğ ı nda su buharı nı kolayca emecektir.

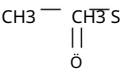
Çözücüler polar veya polar olmayan olarak sı nı flandı rı lı r ve çözücü polaritesinin en yaygı n ölçüsü dielektrik sabitidir.

DMSO'daki kükürt-oksijen bağ ı oldukça polardı r, bu nedenle sı vı yüksek bir dielektrik sabitine sahiptir. Bu polarite ve geometri, DMSO moleküllerinin dipol çekimi ile zincirlere bağ landı ğ ı sı vı halde önemli bir organizasyona yol açar.3 Elektrofiller, elektron alı cı ları gibi davranan atomlar, moleküller ve iyonlardı r. DMSO gibi nükleofilik reaktifler elektron donörleri gibi davranı r. DMSO'daki kükürt merkezi, birincil reaksiyon adı mı sı rası nda elektronları kolayca kabul eden moleküller olan yumuşak elektrofillere karşı nükleofiliktir, oksijen ise sert elektrofillere, yani pozitif yüklü elektronlara karşı nükleofiliktir.4

DMSO ve su gibi yüksek dielektrik sabiti olan sı vı lar, bir ortama daldı rı ldı ğ ı nda daha yüksek bir madde çözünürlüğ üne sahiptir. Bu nedenle, çoğ u organik sı vı dan daha yüksek olan DMSO'nun yüksek dielektrik sabiti, onu benzersiz bir evrensel çözücü yapar2 (Tablo 1.1).

Machine Translated by Google





ŞEKİL 1.1 (Renkli eke bakın.) DMSO molekülünün yapısal 3B ve 2B formülleri. Kükürt (S), oksijen (O), karbon (C) ve hidrojen (H).

TABLO 1.1

DMSO'nun Fiziksel Özellikleri

formül MW	Kaynamak Nokta (°C)	Erime Nokta (°C)	Yoğunluk	Çözünürlük H2O (g/100 g)	Dielektrik Devamlı	flaş Puan
C2H6OS 78.13	189	18.4	1.092	karışabilir	47	95 °C

Not: DMSO'daki kükürt-oksijen bağı, sıvının yüksek bir dielektrik sabitine sahip olması için oldukça polardır. Bu polarite ve geometri, DMSO moleküllerinin dipol çekimi ile zincirlere bağlandığı sıvı halde önemli bir organizasyona yol açar. Ayrıntılar için metne bakın.

Bir sıvı yapısının ve birleşme kuvvetlerinin varlığı, oldukça yüksek bir donma noktası, düşük bir füzyon entropisi, bir yüksek kaynama noktası ve yüksek bir buharlaşma entropisi ile yansıtılır5 (Tablo 1.1). DMSO, organik kimyada en istisnai ve yaygın olarak kullanılan çözücülerden biridir. Su ile karışabilir ve alkoller, esterler, ketonlar, klorlu çözücüler ve aromatik hidrokarbonlar gibi hemen hemen tüm organik çözücülerde kolayca çözünür. DMSO, çözeltideki bir asidin nicel gücünü (pKa değeri) belirlemek için binlerce organik bileşikle birlikte kullanılmıştır.2

DMSO'nun hem bir çözücü hem de bir reaktif olarak çok yönlülüğü, oksijen veya kükürt terminallerinde serbest elektron çiftlerinin mevcudiyeti nedeniyle molekülün dipolar nükleofilik özellikleri ile kısmen açıklanmaktadır. Bunun nedeni, bu elektronların paylaşılabilmesi veya başka protonlara aktarılabilmesidir.6 Szmant6 tarafından, DMSO'nun suyun olduğu hidrojen vericisi olmaması nağmen, aromatikte dipollerin indüksiyonuna dayalı birlikteliklerde sudan üstün olduğuna işaret edilmiştir. halkalar ve metilmerkapto ve disülfid bağları. Bağlı su molekülleri ile DMSO değişim bölgeleri tarafından indüklenen hareketsiz protein yapılarının konfigürasyonundaki bu değişiklik, DMSO'nun insan ve hayvanların derisine nüfuz etme kabiliyetini açıklayabilir.7

DMSO, hafif acı bir tada sahip, geniş bir sıcaklık aralığında kokusuz, renksiz, şeffaf, higroskopik bir sıvıdır. Düşük düzeyde toksisiteye sahiptir ve bu konu Bölüm 2'deki "Teratoloji ve LD50" bölümünde ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. DMSO, yüksek kaynama noktası (189°C) nedeniyle normal atmosfer basıncında yavaşça buharlaşır. Kaynama noktasında DMSO ayrışabilir ve patlama riski vardır.

Machine Translated by Google

DMSO halojen bileşikleri, metal nitrürler, metal perkloratlar, sodyum hidrit, periyodik asit ve grip kaynaklı maddeler ile birleştirildiğinde de patlayıcı bir reaksiyon meydana gelebilir.8 DMSO su ile karıştırıldığında önemli miktarda ısı açığa çıkar. Suda karıştırılan DMSO tarafından verilen ısı, DMSO ile su arasında, DMSO moleküllerinin kendi araları ndaki etkileşimden daha güçlü bir etkileşimin gerçekleştiğini gösterir.9

İlaçformülasyonunda kullanılan kimyasalların çoğu binlerce elektron içerdiğinden, özellikle kimyasal daha karmaşık hale geldikçe, bu elektronların kimyasal reaksiyonlardaki davranışını tahmin etmek zordur, çünkü bir elektronun hareketini yöneten süreç diğerlerinin hareketine bağlıdır. . Buna karşılık DMSO, çekirdeklerinin etrafında dönen sadece 90 elektronlu basit bir moleküldür ve 3 karbon, 6 hidrojen, 1 kükürt ve 1 oksijen atomundan oluşur.

DMSO ÇÖZÜMÜ VE KİMYASAL ETKİNLİK

Dipolar aprotik bir çözücü olarak DMSO, su ve alkoller gibi protik çözücülerden farklıdır, çünkü proton vermek yerine kabul etme eğilimindedir.10 Kimyada, protik bir çözücü, oksijene bağlı bir hidrojen atomuna sahip olandır (bir oksijende olduğu gibi). hidroksil grubu) veya bir nitrojen (bir amin grubunda olduğu gibi). Bu tür çözücülerin molekülleri bir H+ (proton) verebilir. Bu nedenle protik çözücüler, yapılarında O-H veya N-H bağları olması gerektiği anlamına gelen hidrojen bağı yapabilen çözücülerdir.
Çoğu durumda, çeşitli sıvı ortamlarda DMSO gibi aprotik çözücüler asit veya baz olarak hareket etmez.7

Protik çözücülerin en yaygın örnekleri, yapılarında O-H bağları bulunan su, alkoller ve karboksilik asitlerdir. Aprotik çözücüler ise aksine proton vermeyen çözücülerdir. DMSO dahil bu çözücüler genellikle yüksek dielektrik sabitlerine ve yüksek polariteye sahiptir.11 Yüksek polarite, bir molekülün evrensel bir çözücü olması ve yüksek yüzey gerilimine sahip olması gibi bazı ilginçözelliklere sahip olmasını sağlayan polar doğasına atıfta bulunur. Genel olarak, dielektrik sabiti 15'in altındaysa, düşük polariteli bir çözücünün polar olmadığı söylenir. Çözücüler dahil her malzemenin bir dielektrik sabiti vardır. Genel olarak, çözücünün dielektrik sabiti, polaritesinin kaba bir ölçüsünü sağlar. Dielektrik sabiti ne kadar yüksek olursa, molekül o kadar polar olur. Bilinen en yaygın çözücü olan su oldukça polardır ve 20°C'de 80 dielektrik sabitine sahiptir, DMSO ise aynı sıcaklıkta 47 dielektrik sabitine sahiptir ve bir dipolar çözücü olarak kabul edilir.

Aprotik olduğundan, DMSO nispeten güçlü bazları tolere edebilir ve çok çeşitli çözünenleri çözebilirken diğer birçok çözücüyle karışabilir, bu polar bileşiklerin karakteristik bir özelliğidir.12

DMSO aynı zamanda bir amfifilik moleküldür. Amfifilik olma özelliği, hem hidrofilik (suyu seven) hem de lipofilik (yağ seven) özelliklere sahip bir kimyasal bileşiğe karşılık gelir . Amfifilik moleküller, hem suyu seven bir polar kısım (hidrofilik) hem de sudan nefret eden bir polar olmayan kısım (hidrofobik) içeren özel bir moleküler yapı gösterirler. DMSO'nun yüksek polaritesi, diğer çözücülerin çözemediği birçok bileşiği çözmesine izin verir.5 Bu polar özelliğin, amfifilik moleküllerin oluşturduğu özel yapıların belirlenmesinde çok önemli olduğu ortaya çıkıyor.

Amfifiller, yüzey aktif maddeler adı verilen özel bir yüzey aktif molekül sınıfıdır. Eşsiz özelliklere sahip oldukları için yüzey aktif olarak adlandırılırlar.

Machine Translated by Google

örneğin yağ-su ve hava-su gibi çeşitli arayüzlerde adsorbe edilirken, aynı anda arayüzün özelliklerini değiştirir. Amfifilik bir molekülün hidrofilik kısmı, kafa adı verilen polar bir molekül iken, kuyruk adı verilen hidrofobik kısım bir hidrokarbon zinciridir. Akışkan su olduğunda, yüzey aktif maddeleri tanımlamak için sırasıyla hidrofilik ve hidrofobik kısımlar kullanılabilir. Genellikle yüzey aktif maddeler hidrofilik gruplarının kimyasal yapılarına göre sınıflandırılır. Tıpta, glikolipidler veya sfingolipidler gibi amfifilik moleküller, suda çözünmeyen bir hidrokarbon zincirine bağlı suda çözünür bir polar terminal grubuna sahip biyolojik bir zarda bulunabilir. Bu tür biyolojik zarlarda, lipid moleküllerinin polar kısımları suda kalır, ancak hidrokarbon zincirleri polar olmayan fazda lokalizedir.13

PROTEİN KATLAMASI

Dipol etkileşimlerinden kaynaklanan potansiyel enerji, canlı organizmalar için önemlidir. Dipol etkileşimlerinin canlı organizmalar üzerindeki en önemli etkisi, protein katlanması üzerindeki etkisidir. Bireysel amino asitlerin bağlanmasından ikincil yapıların, üçüncül yapıların ve hatta dördüncül yapıların oluşumuna kadar protein sentezinde yer alan her biyolojik süreç, dipol-dipol etkileşimlerine bağlıdır. DMSO'nun dipol etkileşimi, canlı organizmalar üzerindeki birçok biyolojik etkisinin temeli olabilir. Örneğin, DMSO'nun cilt dahil canlı dokulara önemli bir hasara neden olmadan nüfuz etme benzersiz yeteneği, büyük olasılıkla nispeten polar doğası, hidrojen bağlarını kabul etme kapasitesi ve nispeten küçük ve kompakt yapısı ile ilgilidir. Bu özelliklerin kombinasyonu, DMSO'nun su, proteinler, karbonhidratlar, nükleik asit, iyonik maddeler ve canlı sistemlerin diğer bileşenleri ile ilişki kurma yeteneği ile sonuçlanır.11

DMSO, idrar ve dışkıyla atılan dimetil sülfona metabolize edilir. Diğer DMSO metaboliti olan dimetil sülfür, cilt ve nefes yoluyla elimine edilir ve sarımsak benzeri bir koku verir.14 Dimetil sülfür, sağlıklı insanlarda normalde çok düşük seviyelerde, kanda 7 nM'den daha düşük konsantrasyonlarda, yaklaşık 3 idrarda nM ve verilen nefeste 0.13–0.65 nM.15

GEÇİRGENLİK ARTIRILMASI

Stratum corneum, cilde nüfuz eden moleküllerin birincil bariyerini temsil eder. Aktif molekülleri deriye veya deri yoluyla vermek amacıyla bu bariyeri aşmaya yönelik bir yaklaşım, DMSO gibi kimyasal geçirgenlik arttırıcılar kullanmaktır. DMSO ayrıca diğer maddelerin bir taşıyıcısı olarak da hareket edebilir; bu, başlangıçta DMSO'nun heparin, insülin, sodyum salisilat, Evans Blue boyası, sülfadiazin, aminofilin ve tioTEPA gibi bileşiklerle birlikte topikal olarak verildiğinde gösterilen bir özelliktir ve bu maddeler, köpeğin sağlam idrar kesesinden taşındığı bulunmuştur.16 Bu bulgular, yüksek konsantrasyonlarda DMSO'nun geçirgenliği arttırmak için stratum corneum lipidlerini akışkanlaştırdığına dair deneysel kanıtlarla tutarlıdır.

DMSO ayrıca antiviral ajanlar, antibiyotikler ve steroidler de dahil olmak üzere birçok maddenin lipofilik ve hidrofilik penetrasyonunu deriden destekler. Bu yeteneği

Machine Translated by Google

DMSO, topikal uygulama için bu maddeleri DMSO ile birleştiren bir dizi ticari preparasyona yol açmıştır.17 DMSO ile birleştirilen birçok maddenin deri geçirgenliği etkinliği, %60'tan fazla DMSO konsantrasyonu gerektirir, bu da stratum corneum'da kabarcıklara ve eriteme neden olabilir. 17 DMSO topikal uygulaması nı takiben, saniyeler içinde dilde hafif acı bir tat hissedilebilir, bunu hemen ardından DMSO'nun parçalanan bir metaboliti olan dimetil sülfit nedeniyle nefeste hoş olmayan bir koku gelir.18

KİMYASAL ŞEFİ OLARAK DMSO

DMSO'nun ilginçbir yapısal özelliği, moleküler veya kimyasal bir şaperon olarak faaliyet göstermesidir.

Kimyasal şaperonlar ilk olarak mutant kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici proteinlerin çalışmalarında tanımlanmıştır.19 Kimyasal şaperonlar, mutant proteinleri seçici olmayan bir şekilde stabilize edebilen ve bazı durumlarda, katlanmaları na yardımcı olmak için hücreler içinde protein katlayan mutantları kurtarma yeteneğine sahip olan küçük moleküllerdir.
Bu özellik , metinde daha sonra tartışılacağı gibi, konformasyonel veya kıvrımlı hastalıklarda çok yardımcı olabilir . Kimyasal şaperonlar sadece proteinlerin katlanması na yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda yanlış katlanmış proteinleri sonunda bozulmaları için tanıdıkları , tuttukları ve hedefledikleri bir tür kalite kontrol sistemi sağlar.19

Birçok insan hastalığının, esansiyel proteinleri kodlayan genlerdeki spesifik nokta mutasyonları veya delesyonlarının bir sonucu olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Çoğu durumda, bu mutasyonlar ve delesyonlar, spesifik genin biyolojik aktivitesini tamamen yok etmez, bunun yerine, hücresel hareketlerle hücrenin endoplazmik retikulumunda yeni sentezlenen proteinin tutulması na yol açabilen sadece ince katlanma anormalliklerine yol açar. kalite kontrol sistemi.19

Örneğin, kimyasal bir şaperon görevi gören DMSO, nefrojenik diabe tes insipidus'ta yer alan mutantları eksprese eden endoplazmik retikulum köpek böbrek hücrelerinde kullanıldı ve gelişmiş olgunlaşma ve plazma membran kurtarma gösterdi.20 DMSO'nun bu model üzerindeki koruyucu etkisinin, bir bir polipeptit çevresinde oluşan nispi hidrasyonda artış, böylece proteinin daha sıkı bir şekilde paketlenmesi ve proteinin yapısı nı n stabilizasyonu.20

Proteinler, her hücrenin hayati fonksiyonları nı yerine getiren biyolojik beygirlerdir. Proteinler, katlanmamış polipeptitler veya amino asit zincirleri olarak bulunur ve bir mesajcı ribonükleik asit (mRNA) dizisinden doğrusal bir amino asit zincirine türer.
Bu amino asitler birbirleriyle etkileşir ve katlandıktan sonra spesifik ve temel biyolojik fonksiyonlara sahip 3 boyutlu bir yapı oluşturur. Polipeptit doğru şekilde katlanmazsa, düzgün çalışmaz ve hücreye zarar verebilir.

Proteinlerle ilgili sorun, bazı durumlarda yanlış katlanabilmeleridir , yani eksik veya yanlış katlanmış olmaları dır. Bu yanlış katlanma ciddi hastalıklara yol açabilir çünkü doğru moleküler yapıları bozulur, denatüre olur veya kaybolur ve vücuttaki spesifik işlevleri artık çalışmaz. Tüm insan hastalıklarının yaklaşık yarısının protein katlanma kusurlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir, bu da bu fenomeni açıkça önemli bir tıbbi sorun haline getirmektedir.21

Yanlış katlanma bozuklukları nörodejeneratif bozukluklara neden olabilir. Bu bozukluklar arasında Gaucher hastalığı (yanlış katlanmış beta glukoserebrosidaz), Marfan sendromu yer alır.

Machine Translated by Google

(yanlış katlanmış fibrillin), Fabry hastalığı (yanlış katlanmış alfa galaktosidaz) ve retinitis pigmentosa 3 (yanlış katlanmış rodopsin). Ayrıca, bazı kanserler, işlevsiz hale gelen yanlış katlanmış proteinlerle ilişkilendirilebilir. Bir örnek, beyin, omurilik, göz, böbrek, pankreas ve adrenal bezlerin çeşitli malign ve iyi huylu tümörlerine yol açan ve baskın olarak kalıtsal bir kalıtsal kanser sendromu olan von Hippel Lindau hastalığıdır. pVHL olarak bilinen tümör baskılayıcı protein.

Protein yanlış katlanma bozuklukları, mutlaka bir proteinin görünümünün bozulmasıyla değil, hücre içinde çözünmeyen kümeler halinde birikmesiyle karakterize edilir. Protein agregasyonunun neden olduğu hastalıklar arasında beyinde aşırı amiloid beta ve tau birikintilerinin bulunduğu Alzheimer hastalığı; amilin birikintilerinin biriktiği tip 2 diyabet; a-sinüklein beyin birikintilerinin karakteristik olduğu Parkinson hastalığı; ve daha sonra tarif edilecek olan Creutzfeldt-Jakob hastalığı gibi süngerimsi ensefalopatiler. Kalıtsal transtiretin amiloidoz, konjestif kalp yetmezliğinin takip edebileceği kalp veya periferik nöropatinin sıklıkla meydana geldiği sinirler gibi çeşitli dokularda transtiretinin birikmesinden kaynaklanır.

Hücrelerin en önemli biyolojik aktivitelerinden biri, hücrenin endoplazmik retikulumunun lümeninde yeni üretilen bir polipeptidin doğru katlanması nı bir 3D konformasyona veya komplekse uygulamaktır. Bunu yapmak, proteinin stabilitesini, hücre içi ticaretini ve nihai hedefine hedeflenmesini ve spesifik işlevinin başlatılması nı sağlar. Sulu tampondaki protein molekülleri, katlanmamış ve katlanmış durumlar arasında dengededir22 ve tampona DMSO gibi koruyucu bir ozmolit eklendiğinde, bu dengede proteinin doğru konformasyonel şekline doğru bir kayma olur. Bununla birlikte, tüm ozmolitler protein katlanması nda yardımcı değildir ve proteinleri denatüre etmede en ünlüsü, normalde tüm hücrelerimizde bulunan nitrojen metabolizması nın atık ürünü olan çok basit bir molekül olan üredir.

Özellikle karmaşık veya kararsız bir yapıya sahip olan proteinler bazen uygun şekilde katlanmış veya birleştirilmiş formlarına ulaşamazlar. Bu durumlarda, diğer özel kimyasal şaperonlar, yanlış katlanmış durumlarından doğru katlanmış hallerine dönmelerine yardımcı olabilir. Kimyasal şaperonların, mutant proteinleri seçici olmayan bir şekilde nasıl stabilize edebildikleri ve uygun katlanmaları nı nasıl kolaylaştırabildikleri açık değildir. Bir teori, kimyasal şaperonların, son montajlarından önce uygun olmayan şekilde katlanmış yapıları açarak bir polipeptidin uygun şekilde katlanması nı kolaylaştırabilmesidir.

Proteazlar olarak bilinen enzimler, yanlış katlanmış proteinleri, bir hidroliz reaksiyonu yoluyla peptit bağlarını parçalayarak bozabilir. Protein parçalanması süreci, bölünme yaşından sonra salınan amino asitlerin hücre tarafından yeniden kullanılmasına izin veren proteaz ile bir kompleks oluşturmayı içerir.

Kimyasal şaperonlar genellikle ozmotik olarak aktiftir ve DMSO'nun yanısıra gliserol ve döteryumlu su içerir.23 Bu şaperonlar şu anda uygunsuz protein katlanmasını içeren mutasyonların meydana geldiği konformasyonel bozukluklarda araştırılmaktadır.

Kimyasal refakatçi araştırmaları, bu sistemin katlanma hastalıklarına duyarlılığı nedeniyle büyük ölçüde merkezi sinir sistemine odaklanmıştır. Protein yanlış katlanmasına karşı bu duyarlılık, merkezi sinir sisteminin nöronal ölümden sonra kendini yenileyememesine bağlıdır.

Machine Translated by Google

Kimyasal şaperonlar genellikle ozmotik olarak aktiftir ve DMSO, gliserol ve döteryumlu su için durum böyledir.23 Ozmotik olarak aktif bileşiklerin, protein katlanması nın yanlış yönlendirildiği konformasyonel bozuklukların tedavisinde veya önlenmesinde potansiyel olarak yararlı olduğu bilinmektedir.24

Örneğin, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, artan istemsiz hareketlerin ve ilerleyici demansın hızla gelişmesine yol açabilen bir beyin hasarı şeklidir.
Beyin dokusu bir sünger gibi delikler geliştirir, bu nedenle tıbbi adı gibi süngerimsi bir görünüm kazanan süngerimsi ensefalopati adı verilir.24 Bu ensefalopatik sonuç prion adı verilen bulaşıcı bir proteinden kaynaklanır. Prionlar, daha fazla proteinin kronik yanlış katlanması nı bir prion formuna yönlendirmek için uygun şekilde katlanmış karşılıkları nı bir şablon görevi görerek çoğalan yanlış katlanmış proteinlerdir.25 Normal hücresel prion proteininden (PrPC) konformasyonel bir değişikliğin , anormal scrapie PrPSc oluşumunda belirleyici adım

izoform.26

Creutzfeldt-Jakob hastalığında bulunan prion, doğal proteinlerin hastalıklı duruma yeniden katlanması nı indüklediği için hızla öldürücü hale gelebilir.24 DMSO ve gliserolün, skrapie form prionun (PrPSc) mutasyona uğramış formunu geri döndürdüğü bulunmuştur . prion hastalığının başlangıcı ,27 Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve diğer protein yanlış katlanma bozuklukları nı tedavi etme veya yönetme umudunu artırıyor.

PrPC'nin PrPSc'ye dönüştürüldüğü mekanizma belirsiz kalsa da , DMSO, scrapie ile enfekte olmuş fare nöroblastom hücrelerinde PrPSc oluşumunu geciktirme olasılığını araştırmak için kimyasal bir şaperon ve protein stabilize edici bir çözücü olarak kullanıldı .28 Bulundu. DMSO , scrapie ile enfekte olmuş nöroblastom hücrelerinin bir modeli olan ScN2a hücrelerinde PrPC'nin deterjanda çözünmeyen formuna dönüşüm derecesini azaltmada etkili olduğunu kanıtladı .28

Bu bulguların doğrulanması Shaked ve grubu tarafından rapor edildi.29 DMSO'nun, ya PrPSc'nin ya da ana scrapie prion olan PrP 27-30 olarak adlandırılan proteaza dirençli çekirdeğin agregasyonunu kısmen inhibe etmek için kimyasal bir şaperon görevi gördüğünü gösterdiler. protein.

Bu açıdan DMSO, protein yanlış katlanması nın patolojik süreçte önemli bir rol oynayabileceği konformasyonel bozukluklarda faydalı olabilir. Bu tür yapısal protein bozuklukları , daha önce bahsedildiği gibi, görünüşte, prion hastalıkları ile bazı özellikleri paylaşan Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukları içerir.

DMSO, üst ve alt ekstremitelerin kas kontrolünü ve koordinasyonunu etkileyen bir tür spinoserebellar ataksi olan otozomal nörodejeneratif bozukluk Machado-Joseph hastalığında kimyasal bir şaperon olarak kullanılmıştır . ataksin-3 adı verilen mutasyona uğramış bir proteinin kesilmiş formunu üreten CAG kodu .

Ataksin-3 , in vitro ve in vivo olarak agregasyona ve hücre ölümüne neden olur. Yoshida ve ark.31 tarafından yapılan bir in vitro çalışmada, büyük hücre içi agrega gövdeleri, DMSO'nun %0.5'ine maruz kaldığında önemli ölçüde azaldı . Bu konsantrasyonda, DMSO ayrıca nöron ve nöronal olmayan hücre ölüm sıklığını önemli ölçüde bastırdı .31

Bu çalışmalar, DMSO'nun konformasyonel bozukluklarda kullanımını n, proteinlerin nasıl ve neden yanlış katlandığını n ve nihai tedavilerine ilişkin ipuçlarını n temel olarak anlaşılmasını sağlayabilecek bir moleküler araştırma alanı olduğunu göstermektedir.

Machine Translated by Google

DMSO'nun pleiotropik doğası nedeniyle, bu molekülün yapısal konfigürasyonunun, akut veya kronik olarak travma ve hastalıktan ortaya çıkan çeşitli patojenik olaylar spektrumunu hedefleyebileceği varsaymak mantıklıdır. Bu, DMSO'nun yapısı hakkında daha fazla araştırma yapılmasını, DMSO ile benzer moleküler ve kimyasal özelliklere sahip daha güçlü ve verimli molekülleri ortaya çıkarabileceği konusunda cesaret verici bir olasılığı gündeme getiriyor.

ELEKTROLİT OLARAK DMSO

Son birkaç yılda DMSO için bulunan daha ilginç kimyasal kullanımlardan biri, şarj edilebilir pillerde elektrolit olarak kullanılmasıdır. Şarj edilebilir piller, modern toplumda taşınabilir tüketici cihazları, otomobil marş motorları, elektrikli aletler, elektrikli bisikletler, motorlu tekerlekli sandalyeler, golf arabaları, yedek jeneratörler gibi hafif araçlar ve akıllı veya akıllı şebekelerde büyük ölçekli elektrik depolaması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Şarj edilebilir pillerin performansı, esas olarak, bileşenlerde yer alan elektrokimyasal reaksiyonların termodinamiğine ve kinetiğine bağlıdır. Bileşenler bir anot, katot, elektrolit ve hücrelerin ayırıcısından oluşur. Son on yılda büyük kapasiteli, yüksek enerji ve güçyoğunluğu, yüksek güvenlik, uzun çevrim ömrü, hızlı yanıt ve düşük maliyetli gelişmiş piller geliştirmek için yoğun çaba sarf edilmiştir.32

Prototip lityum-oksijen (Li+–O2) piller tipik olarak bir metal Li+ anottan, gözenekli bir O2 - difüzyon katottan ve bir organik elektrolitten yapılır. DMSO, Li+–O2 piller için bir elektrolit olarak önerilmiştir.33 Çalışma, katottaki O2'nin O2'ye indirgenmesine bağlıdır. $^{2-}$, elektrolitten Li+ ile birleşerek deşarjda Li2O2 oluşturur . Pil şarj olurken ters reaksiyon meydana gelir.

İdeal bir elektrolit, düşük uçuculuk ve yüksek oksijen çözünürlüğüne sahip olan ve süperoksit radikallerine karşı inert olan bir elektrolit olarak kabul edilir. DMSO bazlı bir elektrolit kullanılarak Li2O2 pillerinde bir elektrokimyasal reaksiyonun elde edildiği ve şarjın geri kazanılmasından sonra pilin direncinin yeni piller tarafından üretilene kıyasla çok iyi kabul edildiği bildirildi.34 Bu çalışmanın yazarları şu sonuca varmışlardır: Diğer elektrolitlere kıyasla şarj edilebilir Li2O2 pillerde DMSO kullanıldığında, yüksek deşarj kapasitesi ve optimize edilmiş bir katot ile düşük şarj potansiyeli ile yansıtılan üstün bir iyi oran performansı gözlemlendi .

Bu bulgular , özellikle hibrit ve elektrikli otomobillere güç sağlamak için kullanılan şarj edilebilir Li-O2 pillerin geliştirilmesini teşvik etmek için yeni ve heyecan verici olanaklar sağlayabilir . Ancak, üretilen yetersiz şarj enerjisi nedeniyle elektrikli otomobiller için Lityum-iyon piller pratik olmayabilir.

Bununla birlikte, bu eksiklik, daha hafif ve daha ucuz olan ve bir elektrik akımı üretmek için ortam havasındaki oksijenle reaksiyona giren karbon kullanan, şarj edilebilir, susuz Li-air piller kullanılarak kapatılabilir. Aslında, bir lityum-hava pili, bugün piyasadaki en iyi lityum-iyon pillerden 10 kat daha fazla enerjiyi güvenle tutabilir. Katot için kullanılan karbon bazlı malzemenin, atıl altın nanoparçacıkları içeren başka bir malzemeyle ve bir zamanlar elektrolit görevi gören polikarbonatların veya polieterlerin yerini alan elektrolit olarak DMSO ile değiştirildiği yeni araştırmalar yürütülmektedir. Bu reaksiyon için DMSO tercih edilir çünkü katot ile reaksiyona girmeye daha az eğilimlidir, 10 kat daha hızlıdır.

Machine Translated by Google

karbon katot içeren önceki Li-air pillere göre daha az güçtüketir ve pil şarj olurken veya boşalırken çok daha az güçkaybeder.34

Yüksek çözünme özellikleri ve geçirgenliği nedeniyle DMSO, elektronik bileşen temizleyici, motor parçaları kalıplama için bir kalıp ayırıcı çözücü ve bir tesis temizleme maddesi olarak geniş bir uygulamaya sahiptir.

DMSO, metal atomları nı iki olası yoldan biriyle bağlayarak bağlayabilir: oksijen atomu veya kükürt atomu yoluyla.

KRİYO KORUMA

Biyolojik materyallerin uzun süre korunması, kriyoprezervasyon olarak bilinen işlemle sağlanabilir. Bu teknik, insan veya hayvan dokuları nın sıfırın altındaki sıcaklıklara dondurulması nı içerir. Bu donma durumu, kimyasal reaksiyonların meydana gelmesini ve materyallere herhangi bir zarar vermesini etkili bir şekilde durdurur, böylece daha sonra tıbbi kullanım için canlı kalmaları nı sağlar. Doku dondurarak korumanın iki ana avantajı, donmuş materyalin gerekli olduğu zaman ve yere depolanması ve taşınması dır.

Dondurarak koruma ile ilgili bir problem, dondurulacak malzemenin önemli miktarda su içerebilmesidir, bu da dondurulduğunda dokuda ölümcül hasara neden olan buz kristalleri oluşturabilir.

Dokunun korunması z dondurulması ölümcül olduğundan, kriyoprezervatifler yapısal olarak sağlam canlı hücreleri ve dokuları korumak için çok düşük sıcaklıklarda kullanılır. Kriyoprotektanlar, herhangi bir sıcaklıkta oluşan buz miktarını azaltabilir, ancak biyolojik olarak kabul edilebilir olmaları için hücrelere nüfuz edebilmeleri ve düşük toksisiteye sahip olmaları gerekir. DMSO, gliserol, etandiol, propilen glikol ve formamid dahil olmak üzere birçok bileşik bu tür özelliklere sahiptir, ancak çoğu zaman kriyokoruyucu ajanın yüksek konsantrasyonları nı gerektirir. DMSO, dondurulan dokuya en az zarar verdiği gösterildiğinden, genellikle tercih edilen kriyoprotektandır.35

DMSO ayrıca yüksek suda çözünürlüğü, hızlı penetrasyon kabiliyeti ve normalde kriyoprezervasyon protokollerinde kullanılan yüksek konsantrasyonlarda azalan ozmotik hasarı nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir kriyoprotektandır.35

Hücrelerin ve dokuların düşük sıcaklıklarda korunması, bu nitelikleri sergileyen ve hücre plazma zarına düşük toksisite gösteren bir kriyoprotektan varlığını gerektirir. DMSO bu üç özelliğin hepsine sahiptir.36 DMSO'nun birçok hücre ve doku tipi ile canlılığını korurken suyun donma noktasını önemli ölçüde düşürme yeteneği, bu ajanın insan göbek kordonundan türetilen kök hücreler için kriyoprezervasyon ortamında kullanılmasına yol açmıştır. kan ve üreme dokusu.

Hematolojik ve hematolojik olmayan malignitelerin tedavisinde hematopoietik kök hücre transplantlarının rolü artık klinik olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Hemopoietik kök hücre muhafazası ve nakli, lenfoma ve lösemi gibi kanserler için yüksek doz kemoterapi ve ışın tedavisi görmüş kanser hastaları nın tedavisinin önemli bir parçası dır. DMSO, kemik iliği, periferik dolaşım sistemi veya göbek kordonu kanından elde edilen bu hücreler için yaygın bir kriyoprezervatiftir.37 DMSO, canlı hücrelere donma hasarını en iyi şekilde önlediği için standart kriyoprotektan olarak seçilir.

Machine Translated by Google

Alıcılarda transplantasyonu takiben DMSO ile korunmuş kök hücrelerde advers reaksiyonlarla ilgili literatürde birçok rapor ortaya çıkmıştır. Bu reaksiyonlar mide bulantısı, kusma, karın krampları, titreme, kardiyak aritmiler, nörolojik semptomlar ve solunum durması nı içerir.38,39 DMSO'da korunan kök hücre transplantlarının bu olumsuz reaksiyonları na kullanılan infüzyon miktarı, hücre miktarı neden olabilir. infüzyon ve infüzyon hızı.36

Bu advers reaksiyonlar çoğunlukla geçicidir ve infüzyon her bir hastanın tıbbi durumuna göre optimize edildiğinde en aza indirilebilir.40
Ayrıca, DMSO %10'luk bir konsantrasyonda normal salin ve albümin ile kullanıldığında, bu toksik reaksiyonların insidansı azalır.39 Kök hücre naklinden sonra ciddi advers reaksiyonlar seyrek olmakla birlikte, meydana geldiklerinde hastaların klinik tedavi gerektirebilmesi gerekir. Dondurucu koruyucu olarak DMSO kullanılarak yapılan kök hücre naklinden sonra antiemetik özellikler gösteren bir numara portakal aromalı dondurmaların kullanılması dır. Bulantı ve kusmanın azalması, buzun mide üzerindeki vazokonstriktif etkisine ve DMSO'nun sarımsak kokusunun buzun portakal aroması yla maskelenmesine bağlı olabilir.41

Tuzlu su içinde DMSO ve hidroksietil nişasta içeren sağlam ve yavaş donan bir kokteyl, insan pluripotent kök hücrelerini çözdürdükten sonra yüksek bir geri kazanım oranı (%80) ile dondurmak için yakın zamanda geliştirilmiştir.42 Yöntem henüz hastalar üzerinde klinik olarak test edilmemiştir, ancak gelecekte insan pluripotent kök hücrelerinin kolay, etkin ve ekonomik bir şekilde depolanması nı sağlamayı vaat ediyor.

Fertilitenin korunması nda gonadal kriyobiyolojinin potansiyeli artık tam olarak anlaşılmıştır. Erkek doğurganlığını korumak için spermanın dondurulması, kısırlaştırıcı kemoterapi gören erkekler için mevcut bir seçenektir.

DMSO, kemosensitif malignitelerin tedavisi için otolog periferik kan progenitör hücre transplantasyonu için standart bir prosedür olarak birçok hastanede en yaygın olarak kullanılan kriyoprotektandır.

DENİZDE VE ATMOSFERDE DMSO

Tuzlu deniz kokusu genellikle okyanusa yakın ken hissedilir ancak koku yalnızca tuzdan değildir. Koku, yalnızca tuzdan değil, aynı zamanda çoğu mikroalgler tarafından sentezlenen ve yayılan ve bakteriler ve fitoplanktonlar tarafından parçalanan hava-deniz arayüzü boyunca yayılan gazlardan oluşan rüzgarla çalışan beyaz kapaklardan ve kırılma dalgalarından gelir.43 Okyanus yüzey sularında meydana geldiği bulunan bu gazlardan biri, güçlü bir karakteristik kokuya sahip kükürt bazlı bir bileşiğe sahip bir DMSO metaboliti olan dimetil sülfürdür. Dimetil sülfür kulağa zararlı bir kirletici gibi gelse de, dünyanın biyojeokimyasal döngüleri için gerekli olan, doğal olarak üretilen biyojenik bir gazdır.

Kükürt de dünyanın bir elementidir ve yaşam için gereklidir. İnsan vücudunda en yaygın sekizinci elementtir, kükürtün kendisi olarak değil, her zaman diğer elementlerle kombinasyon halinde, çoğunlukla karmaşık moleküllerde ve daha az sıklıkla DMSO gibi basit moleküllerde.

DMSO atmosferde bulunabilir.44 Su buharı, daha sonra troposferik sülfat aerosollerine oksitlenen gazlı bir dimetil sülfür olarak atmosfere aktarılır ve bu partikül aerosolleri, bulut partikülleri üzerinde yoğunlaşarak suyu oluşturur.

Machine Translated by Google

bulutları oluşturan damlacı klar.45 Bulutlar ve deniz yaşamı , dünyanı n radyasyon dengesini etkileyebilir ve sı caklı ğ ı nı ve iklimini önemli ölçüde etkileyebilir.

Son bulgular, bu DMSO metabolitinin sera gazları tarafı ndan atmosferik oksidasyonu nedeniyle gelecekte atmosfere giren dimetil sülfit miktarı nı n azalabileceğ ini göstermektedir.46,47 Dimetil sülfürün bu şekilde oksidasyonu, bir koşul olan bulut albedosunu artı rarak iklim değ işikliklerine yol açabilir. bulutları n sera etkisine katkı da bulunan daha fazla güneş radyasyonunu yansı ttı ğ ı yer. Sera etkisi, gezegenin yüzeyinden gelen termal radyasyonun atmosferdeki CO2 gibi sera gazları tarafı ndan emildiğ i ve ortalama sı caklı ğ ı n arttı ğ ı dünya yüzeyine geri dönmek de dahil olmak üzere her yöne yeniden yayı ldı ğ ı bir süreçtir.47
Atmosferde insan faaliyetleri nedeniyle CO2 seviyeleri yükseldikçe, okyanus pH'ı asitlenir, bu da atmosferde daha az dimetil sülfit ve daha fazla küresel ı sı nmanı n sonucu olarak daha düşük plankton dimetil sülfür konsantrasyonları üretimine yol açan bir etkidir.48

Dimetil sülfür, atmosfere kükürt gazları nı n doğ al deniz akı şı nı n %95'ini oluşturur ve bilim adamları , deniz dimetil sülfür akı şı nı n atmosfere küresel biyojenik kükürt kaynağ ı nı n yaklaşı k %50'sini sağ ladı ğ ı nı tahmin etmektedir.46 Dimetil sülfür, atmosferde oksitlenir. DMSO ve ikinci metaboliti dimetil sülfon gibi kükürt içeren diğ er bileşiklerin yanı sı ra kükürt dioksit, metansülfonik asit ve sülfürik asit.49

DMSO ve ikinci metaboliti dimetil sülfonun, deniz yağ murunda ve deniz hava kütlelerinde dimetil sülfit kadar önemli ölçüde mevcut olabileceğ ine dair kanı tlar vardı r. Merkezi ekvator Pasifik yağ murundaki ölçümlerin, deniz kükürt taşı nı mı nda dimetil sülfür için bulunan konsantrasyonlara yakı n olan, hem DMSO hem de dimetil sülfondan 1-10 µg/L içerdiğ i rapor edilmiştir.48,49 Bu gözlem, deniz yağ muru ve hava gazları nı n kükürt taşı ma döngüsü, DMSO ve metabolitleri arası nda çalı şı yor olabilir ve iklim, sı caklı k ve deniz yaşamı nda kritik bir rol oynayabilir.

REFERANSLAR

1. Saytzeff A. Nitrik asidin kükürt metil ve kükürt etil üzerindeki etkisi hakkı nda (Nitrik asidin metil sülfit ve etil sülfür üzerindeki etkisi üzerine). Ann Chem Eczanesi 1867;144:148-156.

2. MacGregor WS. DMSO'nun kimyasal ve fiziksel özellikleri. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):3–12.

3. Stecker PG. (ed.). Lignin, Cilt. 8. Merck İ ndeksi, Rahway, NJ, 1968; p. 619.
4. Epstein WW, Ter FW. Dimetil sülfoksit oksidasyonları . Kimya Rev. 1967;67:247–260.
5. Yu ZW, Quinn PJ. Dimetil sülfoksit: Hücre biyolojisindeki uygulamaları nı n gözden geçirilmesi. Biosci Rep. 1994;14(6):259-281.
6. Szmant HH. DMSO'nun kimyası . Dimetil Sülfoksit , Temel Kavramlar, eds. GB Jacob, EE Rosenbaum, DC Wood. Marcel Dekker, Inc., New York, 1971; s. 1-94.

7. David NA. Dimetil sülfoksitin farmakolojisi. Annu Rev Pharmacol. 1972;12:353–374.

8. Römpp Chemie-Lexikon, cilt., Thieme, Stuttgard, 2006; p. 114
9. Martin D, Hauthal G. Dimetil Sülfoksit (Trans, Halberstadt ES). Van Nostrand Reinhold, Akademie-Verlag, Berlin, 1971.

Machine Translated by Google

10. Kharasch N, Thyagarajan BS. Dimetil sülfürün biyolojik aktiviteleri için yapısal temel oksit. Ann NY Acad Sci. 1983;411:391-402.
11. Szmant HH. Dimetil sülfoksitin fiziksel özellikleri ve biyolojik olarak işlevi sistemler. Ann NY Acad Sci. 1975;243:20–23.
12. Windholz M. (ed.). Merck Endeksi, 10. baskı. Merck, Rahway, NJ, 1983.
13. Przestalski S, Sarapuk J, Kleszczyńska H, Gabrielska J, Hladyszowski J, Trela Z, Kuczera J. Amfifilik bileşiklerin membranlar üzerindeki etkisi. Acta Biochim Pol. 2000; 47 (3): 627-638.

14. Jacob SW, Rosenbaum EE, Wood DC. Dimetil Sülfoksit, Cilt. 1. Marcel Dekker, New York, 1971.
15. Tangerman, A. Çeşitli biyolojik matrislerde uçucu kükürt bileşiklerinin hidrojen sülfür, metantiyol ve dimetil sülfürün ölçümü ve biyolojik önemi. J Chromatogr B. 2009;877(28):3366–3377.

16. Jacob SW, Bischel M, Herschler RJ. Dimetil sülfoksit (DMSO): Yeni bir konsept farmakoterapi. Curr Ther Res Clin Exp. 1964;6:134-135.
17. Williams AC, Barry BW. Penetrasyon arttırıcılar. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(5):603–618.
18. Jacob SW, Wood DC. Dimetil sülfoksit (DMSO). Toksikoloji, farmakoloji ve klinik deneyim. Ben J Surg. 1967;114(3):414–426.
19. Welch WJ, Kahverengi CR. Moleküler ve kimyasal şaperonların protein katlanması üzerindeki etkisi. Hücre Stresi Şaperonları. Haziran 1996;1(2):109–115 (İnceleme: Erratum: Cell Stress Chaperones. Eylül 1996;1(3):207.)
20. Robben JH, Sze M, Knoers NV, Deen PM. Vazopressin V2 reseptör mutantlarının kimyasal şaperonlarla kurtarılması: Özgüllük ve mekanizma. Mol Biol Hücresi. Ocak 2006;17(1):379–386.

21. Burg MB, Ferraris JD. Hücre içi organik ozmolitler: İşlev ve düzenleme. J Biol Kimya 2008;283(12):7309-7313.
22. Sokak TO, Bolen DW, Rose GD. Osmolit kaynaklı protein stabilitesi için moleküler bir mekanizma. Proc Natl Acad Sci ABD. 2006;103(38):13997–14002.
23. Papp E, Csermely P. Kimyasal şaperonlar: Etki mekanizmaları ve potansiyel kullanım. Handb Exp Pharmacol. 2006;172:405–416.
24. Mackay GA, Şövalye RSG, Ironside JW. Varyant CJD'nin moleküler epidemiyolojisi. Int J Mol Epidemiol Genet. 2011;2(3):217–227.
25. Aguzzi A. Hücre biyolojisi ve organik kimya ile prion suşlarının çözülmesi. Proc Natl Acad Sci. 2008;105(1):11–12.
26. Stahl N, Baldwin MA, Teplow DB, Hood L, Gibson BW, Burlingame AL, Prusiner SB. Kütle spektrometrisi ve amino asit dizilimi kullanılarak scrapie prion proteininin yapısal analizi. Biyokimya. 1993;32:1991–2002.
27. Gu Y, Singh N. Doksisiklin ve protein katlama maddeleri, bir hücre modelinde ailesel CJD H187R'nin anormal fenotipini kurtarır. Brain Res Mol Brain Res. 2004;123:37–44.
28. Tatzelt J, Prusiner SB, Welch WJ. Kimyasal şaperonlar, scrapie prion proteininin oluşumuna müdahale eder. EMBO J. 1996;15(23):6363–6373.
29. Shaked GM, Fridlander G, Meiner Z, Taraboulos A, Gabizon R. Proteaza dirençli ve deterjanda çözünmeyen prion proteini, prion enfektivitesi ile mutlaka ilişkili değildir. J Biol Chem. 1999;274(25)::17981–17986.
30. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado hastalığı. Portekizce kalıtsal ataksi Massachusetts'e göçmenler. Nöroloji. 1972;22(1):49–55.
31. Yoshida H, Yoshizawa T, Shibasaki F, Shoji S, Kanazawa I. Kimyasal şaperonlar, genişletilmiş bir poliglutamin streçile kesilmiş Machado-Joseph hastalığı gen ürününün neden olduğu hücre ölümünü ve küme oluşumunu azaltır. Nörobiyol Dis. 2002;10(2):88–99.
32. Cheng F, Liang J, Tao Z, Chen J. Şarj edilebilir piller için fonksiyonel malzemeler. Reklam Mater. 2011;23(15):1695–1715.

Machine Translated by Google

33. Xu D, Wang ZL, Xu JJ, Zhang LL, Zhang XB. Yüksek performanslı şarj edilebilir Li-O2 piller için yeni DMSO bazlı elektrolit . Kimyasal Komün (Camb). 2012;48(55):6948-6950.

34. Peng Z, Freunberger SA, Chen Y, Bruce PG. Tersinir ve daha yüksek oranlı bir Li-O2 pil. Bilim. 2012;337(6094):563–566.
35. McGann LE, Walterson ML. Dimetil sülfoksit ve dimetil sülfon ile kriyo koruma. Kriyobiyoloji. 1987;24(1):11-16.
36. Cox MA, Kastrup J, Hrubiško M. Dimetil sülfoksit ile dondurularak saklanan hemopoietik kök hücrelerle ilişkili olumsuz reaksiyonları n tarihsel perspektifleri ve geleceği. Hücre Doku Bankası . 2012;13(2):203–215.
37. Benekli M, Anderson B, Wentling D, Bernstein S, Czuczman M, McCarthy P. AL amiloidozlu bir hastada dimetil sülfoksit içeren otolog kök hücre infüzyonundan sonra şiddetli solunum depresyonu. Kemik iliği nakli. 2000;25(12):1299-1301.
38. Petropoulou AD, Bellochine R, Norol F, Marie JP, Rio B. Dondurulmuş kord kan hücrelerinin infüzyonundan sonra koroner arter spazmı . Kemik iliği nakli. 2007;40(4):397–398.
39. Martino M, Morabito F, Messina G, Irrera G, Pucci G, Iacopino P. Dondurulmuş kök hücrelerin fraksiyone infüzyonları , greft alıcıları nda DMSO'nun neden olduğu majör kardiyak komplikasyonları önleyebilir. Hematolojik. 1996;81(1):59-61.
40. Fahmy MD, Almansoori KA, Laouar L, Prasad V, McGann LE, Elliott JA, Jomha NM. İnsan kondrositlerinde kriyoprotektif ajan yaralanması için doz-yaralanma ilişkileri. Kriyobiyoloji. 2014;68(1):50–56.
41. Gonella S, Berchialla P, Bruno B, Di Giulio P. Portakallı şekerlemeler dimetil sülfoksite bağlı bulantı ve kusmayı önlemede etkili midir? Çok merkezli randomize bir çalışma. Destek Bakım Canc. 2014;22:2417–2424.
42. Imaizumi K, Nishishita N, Muramatsu M, Yamamoto T, Takenaka C, Kawamata S, Kobayashi K, Nishikawa S, Akuta T. Dimetil sülfoksit, hidroksietil nişasta ve etilen kullanılarak insan pluripotent kök hücrelerinin yavaş dondurulması için basit ve oldukça etkili bir yöntem glikol. PLOS BİR. 2014;9(2):e88696.
43. Simpson D, Winiwarter W, Börjesson G et al. Doğadan kaynaklanan emisyonları n envanterinin ışkarılması Avrupa. J Geophys Arş. 1999;104:8113-8152.
44. Berresheim H, Tanner DJ, Eisele FL. Dimetil sülfoksitin gerçek zamanlı ölçümü Ortam havası . Anal Kimya 1993;65(1):84-86.
45. Avgoustidi V, Nightingale P, Ortak I, Steinke M, Turner S, Hopkins F, Liss PS. Mezokozm ve in vitro çalışmalarda yüksek CO2 seviyeleri altında azalan deniz dimetil sülfür üretimi . Çevre Kimya. 2012;9:399–404.
46. Bates TS, Lamb BK, Günther A, Dignon J, Stoiber RE. Doğal kaynaklardan atmosfere kükürt emisyonları . J Atom Kimya. 1992;14:315–337.
47. Schneider SH. Sera etkisi: Bilim ve politika. Bilim. 1989;243:771-781.
48. Lucas DD, Prinn RG. Açık gökyüzü uzak deniz sınır tabakası nda dimetil sülfür oksidasyonunun parametrik duyarlılığı ve belirsizlik analizi. Atmos Kimya Fiz. 2005;5(6):1505–1525.

49. Harvey GR. Deniz atmosferinde dimetilsülfoksit ve dimetilsülfon. Geophys Res Lett. 1986;13:49–53.

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

Temelde 2 DMSO Farmakoloji

DMSO'NUN EMİ Lİ M, KADER VE BOŞALTILMASI

Farmakokinetik, vücudun uygulanan ilaçlara ne yaptı ğ ı yla ilgilenen farmakoloji dalı dı r. Farmakokinetiğ in tersi, ilacı n vücuda ne yaptı ğ ı yla ilgilenen farmakodinamiktir. Bir ilacı n farmakokinetiğ i, ilaçhayvanlara veya insanlara uygulanarak ve ilacı n adsorpsiyon, metabolizma ve atı lı m modellerinin kantitatif analizi için kan, idrar ve dı şkı örnekleri alı narak incelenebilir. İ lacı n kan dolaşı mı nda ortaya ç kma ve eliminasyon hı zı nı n yanı sı ra ilacı n karaciğ erden geçerken diğ er bileşiklere dönüşmesi ve ilacı n metabolitlerinin atı lı mı daha sonra kaydedilebilir.

Dimetil sülfoksitin (DMSO) topikal uygulaması nı takiben farmakokinetiğ i iyi çalı şı lmı ştı r. Bulgular, DMSO'nun doku ve vücut sı vı ları nda geniş bir dağ ı lı ma sahip olduğ unu göstermektedir. DMSO ve metaboliti dimetil sülfon idrar ve dı şkı yla atı lı rken, ikinci metaboliti dimetil sülfit nefes ve deri yoluyla atı lı r ve DMSO uygulaması ndan sonra fark edilen karakteristik sarı msak kokusundan sorumludur . Dimetil sülfon, tek bir intravezikal instilasyondan 2 hafta sonra serumda kalabilir. Uzun süreli kullanı mı ndan sonra artı k DMSO birikimi olmaz.1

İ nsan gönüllülere, %70 sulu çözelti halinde 1 g/kg'lı k bir dozda ağ ı zdan ve deriden DMSO verildi. DMSO, dermal olarak uygulandı ğ ı nda hı zla emilir.
Pik serum seviyeleri 4-8 saat sonra meydana geldi. Oral olarak uygulanan DMSO hı zla emildi ve 4 saat sonra en yüksek serum seviyesine ulaştı . Değ işmeyen DMSO ve metaboliti dimetil sülfon, serumda yaklaşı k 48 saat sonra ortaya ç kt ı ve 2 hafta kadar devam etti. Dermal ve oral uygulamadan sonra DMSO'nun idrarla atı lı mı sı rası yla dozun yaklaşı k %13'ü ve %30-68'i kadardı . DMSO'nun renal klerensi yaklaşı k 14 mL/dk idi.2

İ nsanlarda radyoaktif 35S-DMSO'nun topikal uygulaması kanda gözlenebilir
5 dakika sonra ve kemiklerde 1 saat sonra.3

Radyoaktif 35S-DMSO, sı çanlara oral yoldan uygulandı . Hayvanlar belirli zamanlarda öldürüldü ve dokular toplam radyoaktivite aç sı ndan test edildi.4 Tüm dokular 30 dakika sonra radyoaktivite gösterdi. Plazma, böbrek, dalak, akciğ er, kalp ve testislerin karaciğ er, yağ , ince bağ ı rsak, beyin, iskelet kası ve kı rmı zı hücrelerden daha yüksek seviyelere sahip olduğ u görüldü. Testislerdeki, iskelet kası , kalp ve beyindeki konsantrasyonlar 30 dakika sonra arttı , ancak diğ er dokularda neredeyse sabit kaldı . DMSO seviyeleri 24 saat sonra tüm dokularda minimum değ erlere düşmüştür.4 35S-DMSO'nun oral uygulaması ndan 4 saat sonra dimetil sülfonun DMSO'ya oranı nı n neredeyse sabit olduğ u bulundu

Machine Translated by Google

karaciğ er, testis, böbrek, dalak, ince bağ ı rsak, kalp ve plazmada.4 En düşük 35S-DMSO seviyeleri göz merceğ inde bulundu. 35S-DMSO'nun yarı ömrü sert dokularda uzamı ştı r ve tek veya tekrarlanan uygulamanı n son dozundan 1 hafta sonra hiçbir dokuda neredeyse hiçradyoaktif DMSO bulunmaz.4

Rhesus maymunları na 14 gün boyunca günlük 3 g DMSO/kg oral dozlar verildi ve ana metaboliti dimetil sülfon gaz-sı vı kromatografisiyle serum, idrar ve dı şkı da ölçüldü.5 DMSO hı zla emildi ve kararlı bir duruma ulaştı . 24 saat sonra kan seviyesi ve tedavi sona erdikten sonra 72 saat içinde kandan temizlendi. Serum DMSO, ikinci derece kinetik tarafı ndan tarif edildiğ i gibi lineer bir şekilde azaldı .5 Serumdaki dimetil sülfon yarı ömrü 38 saat olarak hesaplandı ve 2 saat içinde kanda göründü ve 4 günlük tedaviden sonra kararlı durum konsantrasyonuna ulaştı .
DMSO uygulaması nı n ardı ndan, 120 saat sonra dimetil sülfon serumdan temizlendi. Metabolize olmamı ş DMSO ve dimetil sülfonun idrarla atı lı mı , alı nan toplam dozun sı rası yla yaklaşı k %60'ı nı ve %16'sı nı oluşturuyordu.5 DMSO'nun maymunlar tarafı ndan emilimi insanlardakine benzer görünüyor, ancak dimetil sülfona dönüşümü ve idrarla atı lması maymunlarda daha hı zlı .5

PENETRASYON

Herhangi bir zardan bir çözünenin penetrasyonunu etkileyen dört temel değ işken vardı r: (1) zardan difüzyon katsayı sı , (2) maddenin araçiçindeki konsantrasyonu, (3) zar arası ndaki bölme katsayı sı . ve araçve (4) membran bariyerinin kalı nlı ğ ı .6 Penetrasyon ajanları , fizyolojik bariyerde kalı cı yapı sal veya kimyasal modifikasyona neden olmadan bu değ işkenlerden bir veya daha fazlası nı etkilemek üzere tasarlanmı ştı r. Membran kalı nlı ğ ı nı n değ iştirilmesi, ilaçdağ ı tı mı için daha az pratiktir (stratum corneum'un kalı nlı ğ ı nı geri dönüşümlü olarak azaltabilecek toksik olmayan ajanları düşünmek zordur), bu nedenle DMSO dahil olmak üzere çoğ u penetrasyon ajanı , daha önce verilen 1-3 arası ndaki değ işkenleri geri dönüşümlü olarak değ iştirmeye çalı şı r.

DMSO'nun bariyer fonksiyonunu bozarak stratum corneum boyunca difüzyonu artı rabildiğ ini gösteren bazı kanı tlar vardı r.7 Bu muhtemelen hücreler arası lipidlerle aprotik etkileşimler yoluyla meydana gelir ve ayrı ca daha geçirgen bir paketleme düzeni üreten lipid baş grupları nı n tersine çevrilebilir bozulması nı içerebilir. .8,9 DMSO, doku içinde çözünen maddeyi araçtan etkin bir şekilde çı karabilen çözücü mikro-ortamları oluşturarak bölümlemede de rol oynayabilir. Son olarak, DMSO, çeşitli araçlarda daha az çözünür ajanlar üzerinde derin bir çözündürücü etkiye sahip olabilir ve membran bariyerine daha yüksek bir konsantrasyon sağ layarak penetrasyonu arttı rı r.10

KİMYASAL ŞAKERONLAR

DMSO'nun kimyasal şaperon olarak eylemleri Bölüm 1'de tartı şı lmaktadı r. DMSO, gliserol, trimetilamin n-oksit ve diğ er küçük moleküller gibi kimyasal şaperonları n, proteinlerin katlanması nı stabilize ettiğ i ve yardı mcı olduğ u bulunmuştur.11

Kimyasal şaperonlar, endoplazmik retikulumda bulunan küçük moleküller olan moleküler şaperonlardan farklı dı r. Bu kimyasal şaperonlar da farklı dı r.

Machine Translated by Google

belirli bir proteinin hidrofobik alanları na adenosin trifosfata (ATP) bağ ımlı bir şekilde bağ lanarak doğ ru katlanmayı indükleyebilen küçük sentetik moleküller olan farmakolojik şaperonlar.12 Hücre ne kadar eskiyse, proteinle baş etmesi o kadar zor olur misfolding.13 DMSO'nun farmakolojik bir refakatçi olarak da hareket edip edemeyeceğ i belirlenmemiştir. DMSO, yanlı ş katlanmı ş protein hastalı kları nda yaygı n olarak kullanı lmaması na rağ men, ozmolitik aktivitesi nedeniyle Alzheimer hastalı ğ ı (beyin dokusunda ve nörofibrilde amiloid-β peptidin birikmesi) gibi nörotoksik kazançbozuklukları nda agrega oluşumunu önlemede bir tedavi olarak bir miktar umut sunabilir. nöronlar içindeki karı şı k düğ ümler), Parkinson hastalı ğ ı (Lewy cisimciklerinde kümelenmiş α-sinüklein birikimi), scrapie veya deli dana hastalı ğ ı (patolojik prion protein üretimi) ve Huntington hastalı ğ ı (huntingtin geninde aşı rı sayı da CAG tekrarı).

DMSO, nörotoksik kazançbozuklukları nı n tedavisinde başarı lı olursa, nefrojenik diyabetes mellitus, Gaucher hastalı ğ ı , Fabry hastalı ğ ı ve kistik fibroz gibi işlev kaybı hastalı kları nda da yararlı olabilir.14 İ şlev kaybı bozuklukları genellikle hatalı nokta mutasyonları ndan kaynaklanı r. Nokta mutasyon bozuklukları nı n örnekleri, orak hücre hastalı ğ ı ve amyotrofik lateral sklerozdur. İ şlev kaybı mutasyonları , normal katlanan proteinleri değ iştirebilir ve bunları n bozulması na yol açabilir; bu süreç DMSO ve hücrenin sağ lı klı kalmaya çalı şma yeteneğ i tarafı ndan bloke edilebilir.14
Toksik kazançbozuklukları , normal konfigürasyonları na katlanamayan proteinleri içerir ve yanlı ş katlanmı ş hallerinde, bir şekilde toksik hale gelebilir ve hı zla bir araya gelerek, sonunda hücre ölümüyle sonuçlanan inklüzyon cisimciklerinin oluşumuna yol açabilirler.15

AĞRI İ LAÇLARI OLARAK DMSO

Birçok eski kültür, acı nı n bir inançtesti veya tanrı lar tarafı ndan insan aptallı ğ ı için bir ceza olduğ una inanı yordu. Acı nı n çaresi, tanrı ları n gazabı nı sihirle, ayinlerle ya da hayvanları n ve insanları n kurban edilmesiyle yatı ştı rmaktı .

Eski filozoflar acı yı bir duygu olarak gördüler. Aristo, Nicomachean Ethics'inde acı yı içsel bir zararlı duyu olarak değ il, ruhu etkilemek için yaralı bedene giren ruhlar olarak gördü. Acı nı n vücuda giren ve dua ile tedavi edilebilecek bir dı ş güçolduğ u şeklindeki bu aç klama yüzyı llar boyunca devam etti.
Bu düşüncenin yerini kı smen, acı yı aç klamaya yönelik mekanik bir teorinin 17. yüzyı ldaki keşifleri aldı . Ağ rı mekaniğ inin ilk aç klamaları ndan biri, ağ rı ya daha pragmatik bir yaklaşı m öneren Fransı z filozof ve matematikçi René Descartes'ı n 1644'teki betimleyici yazı ları ydı . Descartes, ağ rı nı n dı şarı dan değ il, sinirler yoluyla beyne ulaştı ğ ı vücuttan geldiğ ine doğ ru bir şekilde inanı yordu.

Ağ rı , insanları n tı bbi yardı m araması nı n en yaygı n nedenidir ve çok sayı da tı bbi durum ve bozuklukta başlı ca başvuru şikayetidir. Akut veya kronik ağ rı nı n bir kişinin yaşam kalitesini ve normal günlük işlevini önemli ölçüde engelleyebileceğ i binlerce yı ldı r yaygı n bir bilgidir.

Woolf16 üçtür ağ rı tanı mlamı ştı r. Birincisi, erken uyarı işlevi gören nosiseptif ağ rı , çok sı cak veya soğ uk veya çok keskin bir nesne gibi zararlı bir uyaranı hissedebilen ve ağ rı yı en aza indirmek için tepki veren koruyucu sistemdir.

İ kinci tip ağ rı inflamatuardı r ve örneğ in iltihaplı bir eklem, lokal veya sistemik bir enfeksiyon veya ameliyatı takiben doku hasarı olduğ unda ortaya ç kar.

Machine Translated by Google

Bu ağrı türü, kişinin ağrı nın süresini veya derecesini kısaltmak ve nihai iyileşmesini hızlandırmak için ağrı daki vücut bölümünün hareketini sınırlaması anlamında adaptiftir.

Üçüncü tip ağrı patolojiktir. Patolojik ağrı tip 1 ve 2'de olduğu gibi adaptif veya koruyucu değildir, ancak sinir sistemini etkileyen doku hasarından kaynaklanır.16 Bu tip ağrı, iltihaplanma veya zararlı uyaranların yokluğunda ortaya çıkabilir ve uyaranların aşırı olduğu durumlarda uzun süre devam edebilir. yoğun veya uzun süreli. Patolojik ağrının kalitesi şiddetli veya orta düzeyde olabilir ve uykuyu veya günlük işlevi etkileyebilir. Aynı zamanda ağrı, bireyin sağlığını ve psikolojik iyiliğini de bozabilir.17

Ağrı kesiciler, özellikle opioid ilaçlar, gençler ve yetişkinlerde kasıtsız aşırı doz ölümlerinin önde gelen nedenidir ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre, bu tür ölümler Amerika Birleşik Devletleri'nde salgın oranlara ulaşmıştır. Kasıtsız uyuşturucu zehirlenmesi ölümlerinin sayısı, Amerika Birleşik Devletleri'nde önde gelen ölüm nedenlerinden ikisi olan motorlu araçkazaları nı veya intiharları aşıyor.18 Narkotikten kolayca aşırı doz almanın en ölmenin nedenlerinden biri, özellikle narkotik alkol veya başka bir ağrı kesici ilaçla birleştirildiğinde, merkezi sinir sistemi (CNS) depresanları olarak güçlü etkileridir.19

Bu nedenlerden dolayı, CNS depresan aktivitesi olmayan ve kasıtsız aşırı doz ve ölüm tehlikesi içermeyen, yüksek güvenlik marjına sahip bir analjezik ilaç ilaçendüstrisi ve akademik ve devlet destekli araştırmalar tarafından zor bir Altın Post arayışı olmuştur. .

Bir analjezik ajandaki bu farmakolojik özellikler ve aşırı dozla ölümden kaçınma, 1964'te Jacob ve ark.20'nin insanlarda DMSO'nun lokal analjezik potansiyelini ilk kez rapor ettiklerinde çözülmüş göründü . DMSO'nun insanlarda ağrı kesici ilaçolarak kullanımı Bölüm 3'te ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Hayvanları kullanan bir ağrı kesici ilaçolarak DMSO'nun temel biyolojik etkileri burada gözden geçirilecektir. Hayvan modellerinde DMSO tarafından uygulanan ağrı mekanizmaları hakkında kapsamlı literatür olmasına rağmen, fizyolojik ve farmakolojik özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır.

Ağrı duyarlılığını kalite, yoğunluk ve süre bakımından hayvanlarda insanlardan daha doğru bir şekilde karakterize edebilen yöntemlerin kullanılmasında önemli bir zorluk olduğu ve bu gerçeğin, görünümü gerçekten iyileştiren tedavileri keşfetmeyi zorlaştırdığı belirtilmelidir. ağrısı olan hastaların Son otuz yılda beyin endorfinleri üzerine yazılmış binlerce makale, bu geniş araştırma alanından tek bir etkili tedavinin ortaya çıkmadığı gerçeğiyle ağrıyı kontrol etme konusundaki büyük umudun gölgesinde kaldı .

Deneysel ağrı araştırmalarında, potansiyel analjezik ajanları değerlendirmek için kemirgen modellerinde kullanılan iki yaygın teknik vardır: kuyruk hareketi testi ve sıcak plaka testi. Kuyruk vuruşu testi, bir kemirgenin hayvanın kuyruğuna odaklanan bir ışık huzmesine verdiği ağrı tepkisini ve ağrı eşiği olarak kaydedilen kuyruğun titreşme süresini ölçer.21 Sıcak plaka testinde, kemirgen sıcak bir tabağa yerleştirilir, ve sıcaklık, hayvanın arka pençelerini hızla yalaması veya hafifçe sallaması ile belirtilen bir termal nosiseptif tepki gözlemlenene kadar arttırılır.22 Bu testlerde, ilk olarak analjezik ajan olmadan bir taban çizgisi gecikme tepkisi elde edilir ve ilacın verilmesini izleyen gecikme ile karşılaştırılır. ajan test edilecek.

Machine Translated by Google

DMSO'nun insanlarda ağrıyı hafifletme etkisine ilişkin klinik raporların ardından ,20,23-28 DMSO'nun analjezik bir ajan olup olmadığı ve eğer öyleyse nasıl çalıştığı ile ilgili birçok soruyu yanıtlamak için hayvan araştırmaları başlatıldı.

Bu sorulardan bazılarını ele alan ilk bir çalışma Haigler ve Spring tarafından rapor edilmiştir.29

Kuyruk vuruşu ve sıcak plaka testlerini kullanarak, bu araştırmacılar (1) DMSO'nun analjezik özelliklere sahip olup olmadığını ve eğer öyleyse (2) DMSO ile gözlemlenen analjezik etkinin opiat reseptörleri ile ilgili olup olmadığını belirlemek için iki kriter uygulamışlardır.

Yüksek dozlarda (5.5 g/kg) DMSO IV ve IP verilen ve topikal olarak kuyruğa uygulanan hayvanların hem sıcak plaka hem de kuyruk vuruşu testlerinde derin bir analjezi ürettiği bulundu.29

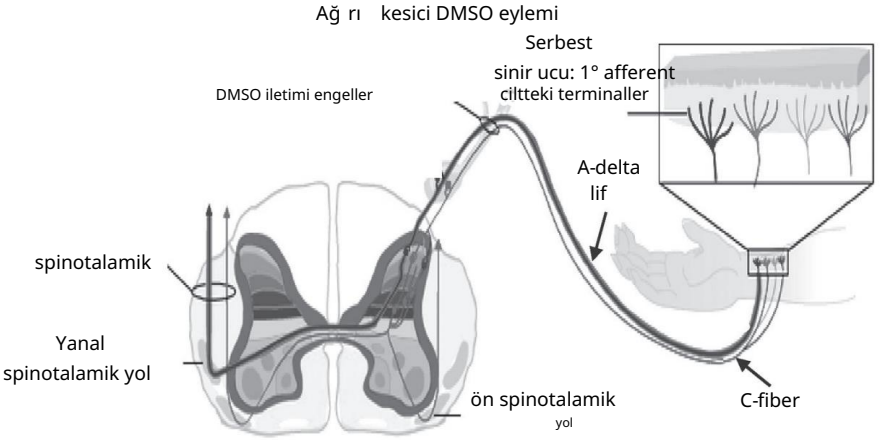
DMSO ile elde edilen analjezik etki, görünüşe göre genel bir anestezik etkiye bağlı değildi çünkü sıçanlar ataksik değildi ve doğrultma reflekslerini kaybetmediler. Buna karşılık, 10 mg/kg intraperitoneal olarak verilen morfin, sıcak plaka üzerinde DMSO kadar sıklıkla bir analjezik etki üretti, ancak morfin analjezisinin süresi hem sıcak plakada hem de kuyruk vuruşunda tipik olarak 2 saatten azdı. DMSO için analjezik zaman süreci, morfinden daha uzundu ve birkaçsı çanda 24 saatten fazla sürdü. Ek olarak, DMSO tarafından değil, morfin tarafından analjezik etki, opioid antagonisti nalokson ile bloke edildi, bu da DMSO ve morfinin ağrı reseptörleri üzerindeki analjezik etkisinin önemli ölçüde farklı olduğunu gösterdi.29

DMSO'nun analjezik etkisi, morfin alımını bloke ederek sağlanmadı ysa tors, hayvanlarda veya insanlarda ağrı nasıl giderildi?

Cevap, Evans ve ark.30'un bulguları %2, %9 ve %15 DMSO'nun doğrudan maruz kalan kedi sinirlerine uygulandığı bir çalışmada bildirdiği 1993 yılına kadar belirsiz kaldı. Bu miyelinsiz sural sinirler, deri, kas ve eklem kapsüllerinde sonlanan C liflerinden kaynaklanan somatik ağrıya aracılık eder.31 C lifi iletim hızını %5 DMSO kadar yavaşladığı ve konsantrasyona bağlı olduğu bulundu. %9 konsantrasyonda DMSO, C-fiber iletimini tamamen bloke etti ve %15 konsantrasyonda sinir bloğunun başlangıcı neredeyse anında oldu30 (Şekil 2.1). Evans ve ark.30 tarafından yapılan çalışma, DMSO tarafından indüklenen sinir iletim bloğunda yer alan mekanizmanın potasyum kanal blokajına bağlı olduğunu bildiren Sawada ve Sato'nun32 önceki bulgularını n bir uzantısıydı. Bu araştırmacılar, DMSO'nun hızlı bir membran depolarizasyonuna ve Aplysia nöronlarının membran iletkenliğinde azalmaya neden olduğunu gözlemlediler; bu , potasyum sızıntı kanallarının blokajıyla tutarlı bir bulgudur.32 Bu sızıntı potasyum kanalları , nöronların negatif membran potansiyelini ayarlama işlevi görür. Voltaj kapılı kanallardan farklıdırlar çünkü membrandan sodyum ve potasyum iyonlarının geçişine her zaman açıktırlar, voltaj kapılı kanallar ise membran potansiyelindeki spesifik değişikliklere tepki olarak açılıp kapanırlar.

DMSO'nun potasyum kanalı depolarizasyonunu spesifik olarak nasıl etkilediği açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak Davis ve ark.33 , bir kurbağa siyatik sinir-gastroknemius kası preparasyonunda kas seğirmesini engellemek için %50 DMSO'nun gerekli olduğunu bulmuşlardır. İlginçbir şekilde, Becker ve ark.34 %75 DMSO'nun hem miyelinli A-delta hem de miyelinsiz C-sinir liflerini bloke ettiğini buldu (Şekil 2.1). Yüzeysel radyal ve sural sinirlerin stimülasyonunu takiben omurilik, medulla ve tegmentumda küçük lif sonrası deşarj üzerine bir çalışmada, Shealey35

Machine Translated by Google



ŞEKİ L 2.1 (Renkli eke bakı n.) DMSO topikal uygulaması hem miyelinli A-delta hem de miyelinsiz C-ağ rı liflerini bloke edebilir.30,34 Ayrı ntı lar için metne bakı n.

ayrı ca periferik siniri %5-10 DMSO'ya maruz bı rakarak ağ rı uyarı ları nı n bloke edildiğ ini bulmuşlardı r, bunun bir sonucu olarak C-liflerinin blokajı na bağ lı olabileceğ i sonucuna varmı şlardı r.

Termal ve kimyasal kaynaklı nosisepsiyon ve inflamasyon üzerinde DMSO ve DMSO içeren bir salin solüsyonunun etkileri kullanı ldı ve tedaviden sonra lokomotor aktivite CD1 farelerinde değ erlendirildi.36 Bu fare tipi, çok amaçlı bir araştı rma hayvan modelidir. ilaçürünlerinin güvenliğ ini ve etkinliğ ini test etmek için toksikoloji gibi alanlarda ve in vivo sinir preparatları nda kullanı lı r.

Merkezi veya oral olarak uygulanan DMSO'nun termal (sı cak plaka ve kuyruk hareketi testi) ve kimyasal (formalin testi) uyaranlara karşı anti-nosisepsiyon gösterdiğ i gösterildi.36
Ek olarak, oral ve merkezi fakat lokal olmayan DMSO uygulamaları nı n CD1 farelerinde lokomotor aktiviteyi iyileştirdiğ i görüldü.36

Bu nedenle, DMSO'nun ağ rı hissini azaltmadaki analjezik etkilerine ilişkin toplu kanı t, tam anesteziden farklı dı r, çünkü akut keskin ağ rı ya aracı lı k eden A-delta liflerinin yanı sı ra somatik aracı lı k eden C liflerinin blokajı nı veya kı smi blokajı nı içeriyor gibi görünmektedir. sı caklı k, şehvetli dokunuş ve kas ve eklem ağ rı sı nı içeren sinyaller. Bu kanı t, DMSO'nun hafif miyelinli A-delta lifleri tarafı ndan taşı nan kas-iskelet ağ rı yan ağ rı ve keskin artritik ağ rı dürtülerinde ve C liflerinin aracı lı k ettiğ i somatik ağ rı da yararlı olabileceğ ini ima eder. Bu sonucun esası Bölüm 3'te daha ayrı ntı lı olarak incelenecektir. DMSO'nun bu deneysel ağ rı ile ilgili durumlar üzerindeki etkileri, DMSO'nun, opioidlerden ve narkotik reçeteli ajanları n oluşturduğ u tehlikelerden görünüşte farklı mekanizmalarla ağ rı yı azaltma veya ortadan kaldı rma potansiyeli sunar.

DMSO'nun ağ rı reseptörleri üzerinde uyguladı ğ ı bir başka olası mekanizma, voltaj kapı lı sodyum kanalları ve glutamat, NMDA (N-metil-d-aspartat) ve AMPA'nı n (α-amino-3-hidroksi-5-) eksitotoksik ekspresyonu üzerindeki etkisi olabilir. Hoang ve ark.38 tarafı ndan önerildiğ i gibi metilizoksazol 4-propionat)37

Sodyum kanalları tüm duyusal nöronlarda bulunur ve tetrodotoksine duyarlı bazı sodyum kanalları yalnı zca nosiseptif ile ilgili duyusal nöronlarda bulunur.

Machine Translated by Google

patolojik ağrı durumları nda rol oynayan nöronlar.38 Örneğ in lidokain, opioidlerden farklı bir mekanizma olan sodyum kanalları nı bloke ederek işlev gören yaygı n olarak kullanı lan bir lokal anesteziktir.39

DMSO'nun hücrelere sodyum ve kalsiyum iyonu girişini bloke etmede bir etkiye sahip olduğ u bildirildiğ inden40,41 ve birkaçaraştı rma grubu kansere bağ lı nöropatik ağrı nı n42,43 sodyum kanalları nı n aşı rı ekspresyonu ve glutamat birikiminin neden olduğ u membran hipereksitabilitesini içeren temel bir mekanizmaya sahip olduğ unu göstermiştir . NMDA/AMPA yolakları nı n yukarı regülasyonundan yola çı karak, DMSO'nun ileri kanser hastaları nda ağrı yı kontrol etmede birincil veya adjuvan analjezik ajan olarak kullanı labileceğ i öne sürülmüştür.38

ANTİ ENFLAMATUVAR

Enflamasyon, organizmanı n, rahatsı z edici faktörleri ortadan kaldı rarak ve iyileşme sürecinden sorumlu molekülleri harekete geçirerek zarar verici uyaranları ortadan kaldı rmak için yaptı ğı lokalize ve karmaşı k bir koruyucu reaksiyondur. Zarar veren uyaranlar, adezyon moleküllerini, nötrofilleri, komplemanı , IgG'yi, tahriş edicileri, ölmekte olan hücreleri veya patojenleri içerebilir, ancak bunlarla sı nı rlı değ ildir. Enflamasyon, artrit, kanser ve felçpatojenlerinin yanı sı ra nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalı klarda da rol oynar. Enflamasyonun akut fazı , kan granülositlerinin, tipik olarak nötrofillerin hı zlı akı şı , ardı ndan hı zla çoğ alabilen ve doku hasarı na neden olabilen inflamatuar makrofajlara olgunlaşan monositlerle karakterizedir. Enflamasyon deride veya hemen altı nda meydana geldiğ inde, enflamasyonun karakteristik belirtileri ağrı (dolor), sı caklı k (kalor), kı zarı klı k (rubor) ve şişlik (tümör), yara izine ve organ fonksiyon kaybı na yol açabilen tepkilerdir. .

Ödem oluşumundan deneysel enflamasyon ve hiperaljezi indüklemenin klasik ve popüler bir modeli, sı çan pençesindeki karagenan kaynaklı enflamasyondur. Bu model, nonsteroid antiinflamatuar ilaçları n ve seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin geliştirilmesinde yaygı n olarak kullanı lmı ştı r.44

Kanı tlar, prostaglandin E2 (PGE2) ve prostaglandin I2 (PGI2) üretimindeki COX-2 aracı lı artı şı n, bu sı çan pençe modelinde iltihaplanma ve ağrı tepkilerinin şiddetine katkı da bulunduğ unu göstermektedir.45

Sı çan pençesinde karagenan kaynaklı iltihaplanma , ödemli sı çan pençesine uygulanan DMSO'nun anti-enflamatuar etkisini göstermek için Formanek ve Kovak46 ve daha sonra Görög ve Kovács47 tarafı ndan kullanı ldı . Bu araştı rmacı lar, topikal DMSO uygulaması ndan sonra pençe ve uzuv ödeminde önemli bir azalma gösterdi, ancak DMSO'nun etkisini nası l uyguladı ğı nı açı klamak için hiçbir biyokimyasal açı klama mevcut değ ildi. DMSO'nun anti-inflamatuar etkileri, terapötik yararı nı n, prostaglandinlerin inflamatuar yanı tı n oluşumunda anahtar bir rol oynadı ğı iyi bilindiğ inden, prostaglandin yolakları üzerindeki aktivitesi ile açı klanabileceğ ine dair şüphe uyandı rdı .

PROSTAGLANDİ NLER

DMSO'nun prostaglandin biyosentezi üzerinde bir etkisi olduğ unu göstermek için 1976'da Panganamala ve araştı rma ekibine48 kaldı . Bir karaciğ er mikrozomal preparasyonu kullanı larak DMSO'nun, endoperoksit içeren bir reaksiyon olan araşidonik asit kaynaklı trombosit agregasyonunu bloke ederek PGE1'i uyardı ğı ve PGF2a'yı inhibe ettiğ i görüldü.

Machine Translated by Google

metabolitler, PGE2, tromboksan A2 (TXA2) ve PGI2.[48] Bu yazarlar, bu çalışmalarda DMSO tarafından gösterilen anti-inflamatuar özelliklerin, muhtemelen onun hidroksil radikali süpürme yeteneğinden ve prostaglandin sentezinin inhibisyonundan kaynaklandığı sonucuna varmışlardır.48

Prostaglandinler ve TXA2 topluca prostanoidler olarak adlandırılır ve 20 karbonlu doymamış bir yağ asidi olan araşidonik asit, fosfolipazlar tarafından plazma zarından salındığında ve prostaglandin G/H sentaz veya siklooksijenazın (COX) sıralı eylemleriyle metabolize edildiğinde oluşan prostanoidler.40 Prostaglandin üretimi, iltihaplanmayan dokularda çok düşük kalır, ancak akut iltihaplanma meydana geldiğinde, lökositlerin toplanmasından ve bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonundan hemen önce artar.

Kanda TXA2'nin varlığı, güçlü vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olurken, PGF2α veya PGE2'nin oluşumu da vasküler ve trombosit sistemlerini olumsuz yönde etkileyecek, ancak reaksiyon TXA2'deki kadar şiddetli olmayacaktır.[49]

Şu anda PGF2a, PGE2 ve TXA2 sentezinin sonuçta ortaya çıkan inhibisyonunun, iltihabı azaltmanın yanısıra ateş düşürücü, antitrombotik ve analjezik etkileri teşvik etme etkisine sahip olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. PGE1 ve PGE2'nin trombosit fonksiyonu üzerindeki etkilerinin, cAMP'nin hücre içi seviyelerinin kontrolüne bağlı prostanoid reseptörleri aracılığıyla aracılık ettiğine inanılmaktadır.

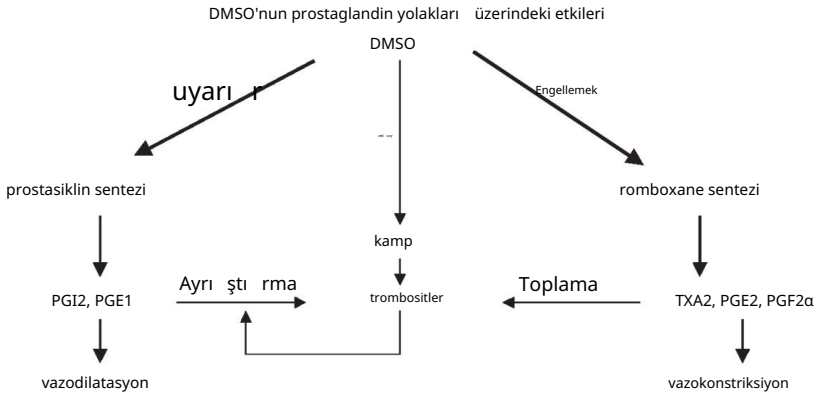
Sığır corpora luteasının dış hücre zarları için, PGE1 ve PGF2a için ayrı ve spesifik reseptörler içerdiği rapor edilmiştir.[50] Artan DMSO konsantrasyonları ile 4°C'de 1 saat membranların ön inkübasyonu, [3H]PGF2α bağlanmasının progresif bir inhibisyonu ile sonuçlandı, ancak [3H]PGE1 bağlanması üzerinde hiçbir etkisi olmadı.51 PGE1 ve PGE2'nin bilindiği unutulmamalıdır. trombosit fonksiyonunu değiştirin. PGE1'in birçok çalışmada trombosit agregasyonunu konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.52,53 Buna karşılık, PGE2'nin etkileri daha az tutarlıdır ve PGE2 ve PGE2 konsantrasyonuna bağlı olarak trombosit agregasyonunu uyardığı veya inhibe ettiği bildirilmiştir. kullanılan koşullar.54

DMSO'nun PGI2, PGE1 ve PGF2α üzerindeki etkisi, de la Torre55'in DMSO'nun prostaglandin yolakları üzerinde etki ederek doku hasarını nötralize etmede önemli bir klinik rol oynayabileceğini teorileştirmesine yol açtı (Şekil 2.2). Doku hasarının yeterli büyüklükte olduğunu varsayarsak, vücutta meydana gelen ilk moleküler reaksiyonlardan biri, dokuya oksijen iletiminin ani azalmasıdır. Bu gerçekleştiğinde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon olumsuz etkilenir ve hücresel enerjinin ana kaynağı olan ATP'nin azalmasına neden olur. ATP konsantrasyonu azaldıkça, mitokondriyal ve mikrozomal fosfolipazları aktive etmek için sekestre kalsiyum salınır.

Fosfolipazlar kimyasal olarak uzun zincirli fosfolipidlere saldırır, böylece esterleşmiş serbest yağ asitlerini ayırır. Aynı zamanda, mitokondriyal oksidasyonun inhibisyonu, hipoksiye ve daha fazla serbest yağ asitlerinin birikmesine neden olur. Çoklu doymamış serbest yağ asitleri, prostaglandinlere dönüşüm için substrat sağlar. PGI2 (prostasiklin) ve daha az ölçüde PGE1 , vazodilatörler ve trombosit deagregatörleri olarak işlev görür. PGI2 ve PGE1 tarafından antiplatelet agregasyon aktivitesi , trombositlerdeki cAMP seviyelerindeki artıştan kaynaklanır (Şekil 2.2).56,57

PGE1'in terapötik kullanımını, periferik arter tıkayıcı hastalık gibi kardiyovasküler hastalığı olan hastalar üzerinde anti-iskemik ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.58,59 Ayrıca, yakın zamanda, doğal olarak oluşan PGE1'in modülatör bir rolü olabileceği öne sürülmüştür. ateroskleroz gelişimi.60

Machine Translated by Google



ŞEKİL 2.2 Prostaglandin-tromboksan (PG-TX) ve trombosit sistemleri üzerinde yapılan deneylerden elde edilen deneysel kanıtlara dayalı olarak DMSO'nun varsayılan eylemleri. DMSO, güçlü bir trombosit deagregatörü ve vazodilatör olan prostasiklin (PGI2) oluşturmak için prostasiklin sentazı uyarır. DMSO'nun, model sistemlerde trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyon etkilerine karşı koymak için TXA2, PGF2a ve PGE2'nin sentezini veya salınımını antagonize ettiği gösterilmiştir. PGI2 ve PGE1 tarafından antiplatelet agregasyon aktivitesinin, DMSO tarafından trombosit cAMP seviyelerinde uyarıcı bir artıştan kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıntılar için metne bakın.

Buna karşılık, farelerde yapılan çalışmalar, PGE2'nin iltihaplı damarlardan ve aterosklerotik plaklardan salındığını ortaya koymuştur61 ve kanıtlar, PGE2'nin trombosit trombüsü oluşumunda yer aldığını,62 bu prostaglandini inme veya kardiyak trombozun önlenmesi için olası bir terapötik hedef haline getirdiğini göstermektedir.

DMSO'nun anti-inflamatuar özelliklerine dikkat çeken ilk gözlemlerden biri, rolü cildi ultraviyole radyasyona karşı korumak olan epidermal melanositlerin proliferasyonunu öldüren veya azaltan bir inflamatuar reaksiyon üretmek için ultraviyole ışığı (PUVA) kullandı. Güçlü bir inflamatuar reaksiyonu indüklediği bilinen uzun süreli PUVA'ya maruz kalan bir fare cilt modelinde, cilde DMSO uygulaması, pigmentli hücrelerin sayısal yoğunluğunu arttırdı, böylece inflamatuar yanıtın daha iyi iyileşmesini sağladı.63

Hiperinflamatuar koşullar altında epitel hücre hasarı, septik akut akciğer hasarını (ALI) gelişiminde kritik öneme sahiptir. DMSO da dahil olmak üzere anti-inflamatuar ajanların sitoprotektif etkilerini test etmek için insan alveolar epitel hücre hattı A549'u kullanan bir ALI modeli oluşturuldu.64 %0.02 DMSO'nun güçlü bir antioksidan gibi davrandığı ve oluşan sitotoksik mediatörlerden oluşan bir kokteyli zayıflattığı bulundu. A549 kanser hücre hattından uygulanan IL-1β/TNF-α/IFN-γ'nin miktarı.64

DMSO'nun inflamatuar sitokinler üzerindeki etkileri, in vitro olarak çeşitli inflamatuar sitokinlere maruz kalan bağırsak hücrelerinde rapor edilmiştir. 65 DMSO'nun %0.5'te IL-6, IL-1α, IL-1β dahil olmak üzere inflamatuar proteinlerin mRNA seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve doza bağlı olarak COX-2'den türetilen PGE2'yi azalttığı gösterildi. 65 Ek olarak, DMSO, her ikisi de bağırsak hücrelerinde doza bağlı bir şekilde IL-6 ve makrofaj kemoattrak tant protein-1 (MCP-1) salgılarını n üretimini azalttı.65 MCP-1, makrofaj indüklenmesinden sorumlu ana bir kemokindir. göçve tümör büyümesi ve metastazında çeşitli roller oynadığı görülmektedir.

Machine Translated by Google

Plazma kolesterolü ve safra asidi metabolizması, 9 gün boyunca içme suyunda %2 DMSO tedavisi ile önemli ölçüde azaltıldı; bu bulgu, tedavi edilen sıçanda safra asidi biyosentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan CH-7 alfa-hidroksilaz aktivitesinin azalması ile tutarlıydı. grup.66 DMSO'nun kolesterol ve safra üretimi üzerindeki bu etkisinin kesin mekanizması açık olmamakla birlikte, ne mikrozomal kolesterol içeriğini ne de hepatik glutatyon içeriğini etkilemedi.66

DMSO'nun toksik sitokinler üzerindeki bu eylemleri, bir ağrı kesici ve güçlü bir anti-inflamatuar ajan olarak eylemi hakkında önemli bir ipucu olabilir. Ek olarak, DMSO'nun prostaglandin biyosentezi ve üretimindeki karmaşık etkileşimleri, serebral ve kardiyak fizyolojide önemli etkilere sahiptir.

KALP HASTALIĞI

İnsan kalbi, bazal koşullar altında kalp debisinin yaklaşık 1/20'sini alır ve bu kan akışı iletimi azaldığında veya tehlikeye girdiğinde, kalp hasarı veya ölüm meydana gelebilir.

Birkaçilgi çekici çalışma, DMSO'nun deneysel miyokard enfarktüsü ve kardiyak hemodinami üzerindeki etkilerini incelemiştir. Erken bir çalışma, DMSO'nun reoksijenasyon ile indüklenen hücre hasarına maruz kalan sıçan kalbine önemli ölçüde koruma sağladığını bildirmiştir.67 Kardiyak hücrelere yönelik bu anoksik hasar modeli, kalbin bir anoksik perfüzat ile perfüze edilmesini ve ardından bir oksijen perfüzatı ile reoksijenasyonu içerir. oksijenin hızlı salınımı - kreatin kinaz (CK), koroner akışın azalması ve kasılma bantlarının oluşumu ile şiddetli kalp kasılmasına neden olur. Reoksijenasyondan önce, anoksik perfüzat ile karıştırılarak %10 DMSO verildi, bu eylem koroner akış hızında artış, oksijen-CK salınımında belirgin bir azalma ve kasılma bantlarının sayısında %43'ten önemli bir azalma ile sonuçlandı. DMSO kullanılarak kontrol kalpleri %23'e kadar.67 Bu çalışma, DMSO'nun kalp dokusunu hipoksik bir hasardan koruma potansiyeline sahip olduğunu, kardiyak iskemi veya kalp yetmezliğinde faydalı olabilecek bir yeteneğe sahip olduğunu göstermiştir.

DMSO'nun iskemik miyokarddaki etkilerinden biri, oksijenin kalın miyokardiyal dokuya difüzyonuna yardımcı olmak, böylece anoksi veya iskemiden miyosit koruması na yardımcı olmaktır.68

DMSO infüzyonunun bir köpek miyokardiyal iskemi modeli ve sistemik hemodinamik üzerindeki etkileri Levett ve ark.69 tarafından rapor edilmiştir. , ve kan gazları sol inen koroner arter ligasyonu öncesi ve sonrası takip edildi.

15 dakikalık koroner arter ligasyonundan sonra, kontrol salin veya 500 mg/kg %50 DMSO solüsyonu intravenöz (IV) bolus olarak enjekte edildi.69 Ligasyondan sonraki üçüncü saatte kardiyak debi önemli ölçüde arttı ve hem sistemik hem de serebrovasküler DMSO ile tedavi edilen hayvanlarda kontrollere kıyasla dirençler azaldı.
CBF de DMSO'dan sonra arttı ama kontrollerde artmadı ve DMSO grubuyla karşılaştırıldığında kontrolde kalp hızı, ortalama arter basıncı, pulmoner arter kama basıncı veya serebral veya pulmoner dirençlerde anlamlı fark yoktu.69 Bu çalışma şu sonuca varmıştır: Miyokardiyal bir köpek modelinde DMSO infüzyonu

Machine Translated by Google

iskemi koruyucu aktiviteye sahiptir ve enfarktüsten sonraki süreyi daha gerçekçi bir klinik ortama uzatarak daha fazla değerlendirmeyi hak eder.69

Levett ve ark.69 tarafından yapılan çalışma yakın zamanda sol ön inen koroner arter ligasyonunun neden olduğu akut miyokard enfarktüsünün sıçan modeli kullanılarak onay aldı.70 Miyokard enfarktüsü başlatılmadan önce, 3 gün boyunca günde 500 µL/kg DMSO intraperitoneal olarak verildi. ligasyondan 15 dakika önce verilen son doz.70
90 dakikalık oklüzyondan sonra, ölüm sonrası inceleme, kontrollere kıyasla, enfarktüslü sol ven triküler duvar alanındaki ortalama nekrotik hacmin azalması ve kardiyak yaralanma belirteçleri troponin I ve miyoglobin düzeylerinin önemli ölçüde düşmesiyle yansıtılan belirgin şekilde daha az kardiyak hasar gösterdi. DMSO'nun kardiyak dokuyu iskemik hasardan koruma mekanizması henüz tam olarak belirlenmemiştir ancak sıçanlarda orta serebral arterin tıkanması nı takiben fokal iskemik beyin dokusunun korunması na benzer görünmektedir.71

DMSO'nun deneysel kardiyak etkilerinin gözden geçirilmesi bazı ipuçları sağlayabilir.72 Örneğin DMSO, kullanılan doza ve çalışılan hayvan türüne ve spesifik kardiyak dokuya bağlı olarak kalp dokusu üzerinde ya pozitif ya da negatif inotropik etkiler üretebilir.73 70 mM DMSO konsantrasyonu veya daha az kullanılan miyokardiyal doku preparatları, kullanım sırasında pozitif inotropik kasılma tepkisini artıracaktır. 70 mM'den fazla konsantrasyonda, inotropik etki türe bağlı olacaktır.74 Ayrıca, DMSO'nun kasılma etkilerinin hiçbiri beta-adrenerjik reseptörleri bloke ederek veya diğer klasik miyokardiyal reseptörleri kardiyak kontraktiliteyi esasen değiştirmeyen dozlarda bloke ederek antagonize edilmez. 75 İzole atriyal preparasyonlarda DMSO, kardiyak ritmi önemli ölçüde değiştirmeden kasılma hızını azaltır. Bununla birlikte, DMSO konsantrasyonu 140 mM'nin üzerinde olduğunda, in vivo kullanılması muhtemel olmayan bir konsantrasyon, muhtemelen DMSO'nun atriyoventriküler düğüm yoluyla iletimi yavaşlatmaya yönelik asetilkolinerjik yanıt üzerindeki etkisiyle hem hız hem de ritim azalır.74 Bununla birlikte, bu etkiler, DMSO maruziyeti durduğunda miyokard geri dönüşümlüdür.

Köpek miyokardında 2 g/kg %50'lik bir dozda yavaş DMSO infüzyonundan sonra sistemik vasküler dirençte bir azalma ve kardiyak debide bir artış bulundu.76 Bu değerler geçiciydi ve DMSO infüzyonu tamamlandıktan 10 dakika sonra normale döndü. salin kontrol infüzyonları na kıyasla birkaçsaat boyunca kardiyak debi yüksek kalmıştır.76 Bu bulguları n, kardiyak ön yükü ve kardiyak debiyi artıran plazma hacminin olası geçici genişlemesinden kaynaklandığı ve klinik beyinli hipovolemik hastaları n tedavisinde alakalı olabileceği düşünülmüştür. yaralanma veya kardiyak iskemi.76

Miyokard enfarktüsü ve koroner arter iskemisi veya hipoksisinin klinik tedavisinde DMSO'nun birincil ajan olarak kullanılması, bu ilaçiçin bildirilen bazı spesifik özelliklerin dikkate alınmaması yla tartışılabilir. Bu kardiyak durumlar, ya damar duvarları nda trombosit agregasyonu nedeniyle koroner damar daralması ya da aterosklerotik epikardiyal plakla ilişkili stenoz nedeniyle kalbe giden kan akışını azaltır.
Bu durumlar için mevcut tedaviler, rano lazin ve nitrat preparatları gibi koroner vazodilatörleri, aspirin veya klopidogrel bisülfat gibi trombosit deagregatörlerini, koroner arter balon anjiyoplastisini veya stentlemeyi ve koroner arter baypas ameliyatını içerir. Kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kolesterol düşürücü ilaçlar ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi diğer farmakolojik tedaviler uzun süreli tedavide faydalı olabilir, ancak bunlar etkili değildir.

Machine Translated by Google

ters koroner arter iskemisi veya akut miyokard enfarktüsü. DMSO, koroner arter iskemisinde görülen patolojiyle ilgili önemli bir yönü ele almaktadır.

Birincisi, DMSO, daha önce incelediğimiz gibi, güçlü bir trombosit ayrıştırıcıdır. Pace ve ark.77 tarafından hazırlanan bir rapor, deneysel koroner arter stenozunda kardiyak antiagregan ilaçların potansiyelini test etmek için çözündürücü bir ajan olarak DMSO kullanıldığında, aktif ajanın test edilen ilaçlar değil DMSO olduğu keşfedildi. . Tek başına kullanıldığında, DMSO'nun test edilen hayvanlarda diğer hemodinamik ölçüleri değiştirmeden köpek sirkumfleks koroner arterinde kritik bir darlık tarafından indüklenen koroner kan akışındaki azalmayı tersine çevirdiği gözlemlendi.77 Bu bulgular, DMSO'nun koroner arteri tersine çevirmede bir trombosit deagregatörü olarak hareket ettiğini gösterdi. trombosit agregasyonuna ve düşük koroner kan akışına izin veren arter stenozu. Pace ve ark.77'nin bulguları, ağır trombosit birikintilerinin, fibrin ve kırmızı kan hücresinin oluştuğu, arteriotomi ve sütür kapanması nın neden olduğu sıçan karotid arterinin neden olduğu oklüzyonun taramalı elektron mikroskobik incelemesini bildiren Dujovny ve ark.78 tarafından doğrulandı. arteri otomy bölgesinde topaklar toplandı. Damardan yavaşça infüze edilen 2 g/kg DMSO'nun uygulanması, karotid arter sütür hattında minimal fibrin kümelenmesi ve trombosit birikimi belirtileri ile sonuçlandı.78 Trombositler, psödopod oluşumu olmadan küresel görünürken, bitişik endotel, kontrol dışı kontrollerin aksine sağlam görünüyordu. -Ağır trombosit birikintileri ve fibrin ve eritrosit kümelenmesi gösteren DMSO ile tedavi edilen hayvanlar.78

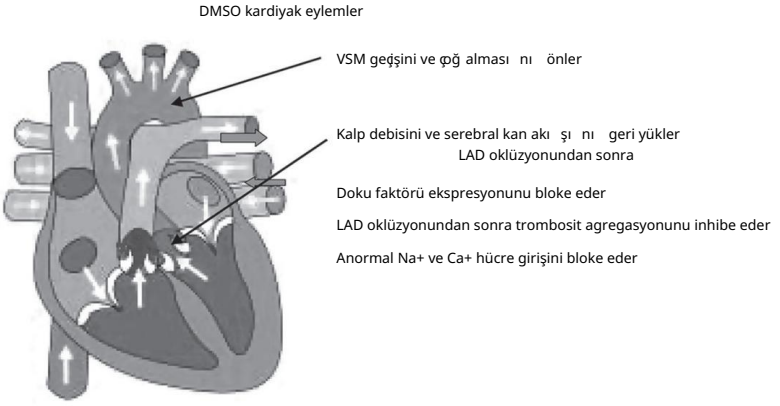
DMSO'nun antiplatelet etkisini, DMSO'nun, muhtemelen prostaglandin biyosentezini, özellikle PGE2'yi inhibe ederek arakidonik asit kaynaklı trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini gösteren Panganamala ve arkadaşları nı n48 çalışmaları nda tartıştık. Holtz ve Davis79 ve Harrison ve ark.80, DMSO'nun bir sülfhidril inhibitörü olduğunu ve bu etkinin trombositten trombosite bağlanması nı önlediğini öne sürerken, Wieser ve ark.81 DMSO'nun non-fosfodiesterazı inhibe ederek siklik AMP'yi artırabildiğini gösterdi. trombosit sistemi (Şekil 2.2). DMSO'nun, kalbin bakır eksikliği modelinde kardiyak hipertrofi, anemi ve depresyonu inhibe ettiği bulundu. Bu bulgu, DMSO'nun hidroksil radikali süpürme yeteneğinin, diyet bakır eksikliğinin neden olduğu kardiyovasküler kusurları n korunması na katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.82

DMSO'nun koroner arter patolojisinde yararlı olabilecek ikinci özelliği, hidroksil radikali süpürücü etkisi ve bir antioksidan ve süperoksit anyon oluşumunun inhibitörü olarak işlev görme yeteneğidir.83-86

Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi oksijen türevli serbest radikaller, iskemik dokunun reoksijenasyonu sırasında miyokardiyal hasar ve iskemide aracılar olarak rol oynarlar.87-89 Doğal olarak oluşan anti oksidan enzimler, süperoksit dismutaz ve katalaz, fizyolojik koşullar sırasında sitotoksik hidroksil radikalinin oluşumunu engellediği ancak iskemi ve reperfüzyonu takip eden serbest radikal oluşumu ile baş edemeyebileceği bildirilmektedir.90

DMSO'nun kardiyak iskemide faydalı olabilecek üçüncü özelliği, bir sodyum kanal blokeri işlevi görür. Kalp kası homeostazı, uygun ritmik kasılmaları için optimal Na+ ve Ca+ akışına bağlıdır ve bu iki iyon türünün miyosit giriş ve çıkış dengesi başarısız olduğunda, ritim ve

Machine Translated by Google


DMSO kardiyak eylemler
VSM geçişini ve oğalmasını önler
Kalp debisini ve serebral kan akışını geri yükler
LAD oklüzyonundan sonra
Doku faktörü ekspresyonunu bloke eder
LAD oklüzyonundan sonra trombosit agregasyonunu inhibe eder
Anormal Na+ ve Ca+ hücre girişini bloke eder

ŞEKİL 2.3 DMSO uygulamasının ardından bildirilen kardiyak eylemler. DMSO, kalp krizi ve felçten sonra sık görülen bir olay olan kalp iskemisini takiben vasküler düz kas hücrelerinin (VSM) göçünü ve oğalmasını önler. Kalp krizini taklit eden lateral ön inen (LAD) koroner arterin tıkanmasının ardından kalp debisinin geri kazanıldığı rapor edilir. Güçlü bir kardiyak trombojen olan doku faktörü, DMSO tarafından baskılanır. DMSO, kardiyak miyositlere anormal Na+ ve Ca+ girişini bloke ederek, miyokard iskemisini önleyerek hasarlı kalp dokusu üzerinde iyileştirici etkilere sahip olabilir. Ayrıntılar için metne bakın.

kontraktil disfonksiyon (Şekil 2.3). Kalp dokusuna anormal sodyum girişini önleyen ilaçlar, Na+ ve Ca+ aşırı yüklenmesine karşı etkili bir koruma sağlar. DMSO'nun hücrelere Na+ ve Ca+ girişini bloke etmede bir etkisi olduğu bildirilmiştir.48,91 Miyositlere önemli miktarda Na+ ve Ca+ girişi tipik olarak kardiyak aritmiler ve miyokard enfarktüsünden sonra meydana geldiğinden, DMSO uygulaması bu hücresel iyon akışını korurken önleyebilir. Kalp dokusundan K+ çıkışı. DMSO'nun Na+ ve Ca+ kanalları üzerinde uyguladığı mekanizmaların memeli modellerinde daha fazla araştırılması gerekir, çünkü bu tür çalışmaların sonuçları, bu katyonları içeren değişikliklerden etkilenen çeşitli kardiyak bozukluklar için son derece kullanışlı ve nispeten güvenli bir ajan üretebilir.

DMSO tarafından potansiyel bir kardiyak ajan olarak gösterilen dördüncü özellik, tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) veya trombin maruziyetine cevaben insan endotel hücrelerinde doku faktörü (TF) ekspresyonuna karşı koruyucu aktivitesidir91 (Şekil 2.3). TF'nin pıhtılaşma ve trombüs oluşumunun aktivasyonunda anahtar bir protein olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır.92 Trombüs oluşumunun ve pıhtılaşmanın bu aktivasyonu, akut koroner sendromların ve miyokard enfarktüsünün bir nedenidir.93

Yüksek TNF-α seviyeleri, koroner damarlarda artan TF seviyelerini indükleyebileceği akut koroner hastalığa neden olabilir.92

DMSO'nun, in vitro olarak insan endotel hücreleri, monositleri ve vasküler düz kas hücrelerinde (VSM) TNF-a veya trombin maruziyetine yanıt olarak TF ekspresyonunu ve aktivitesini konsantrasyona bağlı bir şekilde baskıladığı bulundu.91 DMSO'nun, koroner tromboz ve miyokard enfarktüsünün tedavisinde önemli klinik uygulamaya sahip olabilecek bir sonuçolan VSM'nin insan aortundan proliferasyonunu ve migrasyonunu önlediği de gözlemlendi.91

Machine Translated by Google

İn vivo, DMSO tedavisi, TF aktivitesini önemli ölçüde bastırdı ve bir fotokimyasal yaralanmaya maruz kalan fare karotid arter modelinde trombotik tıkanmayı önledi91 (Şekil 2.3).

Özetle, DMSO, kalp hastalığında faydalı olabilecek dört önemli özelliği birleştirir: trombosit deagregasyonu, sodyum kanal blokeri, TF antagonisti ve serbest radikal süpürücü ve antioksidan.

Şu anda DMSO tarafından gösterilen bu dört özelliği birleştiren ve böylece bu ajana koroner sendromların potansiyel bir tedavisi olarak yeni bir terapötik avantaj sağlayan hiçbir ilaçtedavisi yoktur. Bir antiplatelet ajan olarak DMSO, kan pıhtısı oluşumunu inhibe ederek koroner arter hastalığında faydalı etkilere sahip olabilir ve böylece kalp ve beyin damar sisteminin yanısıra periferde aterosklerozu içeren vasküler iskemik olayları önleyebilir. Bir sodyum kanal blokeri olarak DMSO, kardiyak aritmilerin tedavisinde faydalı olabilir.94,95

DMSO'nun TF antagonizması, koroner sendromlarda ve ayrıca hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi TF yükselmesi ile ilişkili diğer rahatsızlıklarda pıhtı oluşumunu önleyebilir veya tedavi edebilir.93 Bu kardiyak durumlar, kalp hücrelerinde doku hasarını içerdiğinden, oksijen ve hidroksil radikali oluşumu beklenir. Güçlü bir serbest radikal süpürücü olarak DMSO, radikal oluşumundan kaynaklanan sitotoksik hasarı kontrol etmede birincil veya adjuvan terapötik ajan olarak çok önemli olabilir.

ÜLSERATİF KOLİT

DMSO'nun inflamatuar bağırsak hastalığında mevcut kullanımı sınırlıdır ve deneysel bağırsak bozuklukları nda az sayıda çalışma mevcuttur.

Ülseratif kolit, kolon mukozası nda ortaya çıkan ve klinik olarak asemptomatik aralıklarla serpiştirilmiş tekrarlayan kanlı ishal atakları ile karakterize, kaynağı bilinmeyen, spesifik olmayan inflamatuar bir hastalıktır. Patolojik olarak hastalık, rektosigmoid bölgenin yaygın bir enflamasyonu ile başlar ve proksimale tüm kolona yayılabilir. Kript apseleri, mukozal ülserasyon ve epitelyal nekroz sonunda gelişir. Ülseratif kolit için bir tedavi yoktur ve tedavi genellikle hastalığın inflamatuar yönünü ve bağışıklık sistemi baskılayıcıları olarak kortikosteroidlerin ve ana anti-inflamatuar ilaçlar olarak aminosalisilat preparatlarının kullanılmasını amaçlar.

DMSO gibi serbest radikaller ülseratif kolit için oksijen türevli serbest radikallerin bu bozukluğun mekanizması nda rol oynayabileceği ve bu serbest radikallerin uzaklaştırılmasının atakların tedavisi ve kolonun nükslere karşı korunması ile sonuçlanabileceği teorisi üzerine denenmiştir. saldırıların. Dekstran sodyum sülfat ile indüklenen bir fare kolit modelinde, 7 gün boyunca farelere rektum yoluyla günlük olarak verildiğinde, 500 µL DMSO'nun inflamatuar yanıtın şiddetlenmesini baskıladığı rapor edilmiştir.96 Deneysel kolitin DMSO tarafından inflamatuar baskılanması nedeniyle olabilir inflamatuar hücreler tarafından üretilen süperoksit radikal oluşumunun inhibisyonuna bağlıdır.97 Zarar veren süreç ya nötrofillerdeki NADPH oksidaz tarafından ya da bağırsak mukozası nda bulunan ksantin oksidaz tarafından hücre içinde üretilen reaktif oksijen metabolitlerini içerebilir.98 Bu yol önemli bir yol gibi görünmektedir. bağırsağın iskemik/reperfüzyon hasarı nda serbest oksijen radikallerinin kaynağı.99

Machine Translated by Google

CİLT PENETRANTI

DMSO'nun ilaçpenetrasyonunu arttırdığı, membran aktarımını desteklediği, membran bütünlüğünü stabilize ettiği, perkütan penetrasyonu iyileştirdiği ve ilaçabsorpsiyonunu ve ilaç etkilerini hızlandırdığı rapor edilmiştir.100 DMSO'nun cilde topikal olarak uygulandığında dermal bariyeri hızlı ve güvenli bir şekilde geçme yeteneği olmuştur. klinik tıpta tek başına DMSO kullanılarak veya diğer ilaçmoleküllerinin perkütan taşıyıcısı olarak kullanılır.101,102

Aktif bir ajan tarafından derinin penetrasyonu, stratum corneum'un bariyer fonksiyonuna bağlıdır.103 Dört değişken, bir aktif ajanın herhangi bir membrandan penetrasyonunu etkiler: (1) membrandan nispi difüzyon katsayısı, (2) ajan konsantrasyonu, (3) membran ve ajan arasındaki bölme katsayısı ve (4) membran bariyerinin kalınlığının değiştirilmesi.104

Stratum corneum'a nüfuz eden ajanlar, bu değişkenlerden bir veya daha fazlasını etkileyebilir ve dördüncü değişken dışında, bunu dermal bariyerin kalıcı yapısal veya kimyasal modifikasyonuna neden olmadan yapabilir. Membran kalınlığının değiştirilmesi, stratum corneum'a neden olacağı hasar nedeniyle ilaçdağıtımı için daha az pratiktir, bu nedenle DMSO dahil çoğu penetrasyon ajanı bunu membrandan nispi difüzyon katsayısı veya 1–3.105 değişkenleri ile yapar.

DMSO'nun bariyer fonksiyonunu bozarak stratum corneum boyunca difüzyonu artırabildiğini gösteren bazı kanıtlar vardır.106 Bu muhtemelen hücreler arası lipidlerle aprotik etkileşimler yoluyla meydana gelir ve ayrıca daha geçirgen bir paketleme düzeni üreten lipid baş gruplarının tersine çevrilebilir distorsiyonunu içerebilir. .
DMSO, doku içinde çözünen maddeyi aracılık etkin bir şekilde çözünen karabilen çözücü mikro-ortamları oluşturarak bölümlemede de rol oynayabilir.107

YARA İYİLEŞMESİ

Matris metalloproteinazlar, özellikle metalloproteinaz-9 (MMP-9), epidermisi dermisten ayıran bazal membranların ana bileşeni olan kolajen tip IV dahil olmak üzere hücre dışı matrisin çeşitli proteinlerini bozar.
MMP-9'un sınırlı aktivitesi esastır, aşırı aktivite ise iyileşme süreci için zararlıdır.

DMSO'nun antioksidan etkilerinin, kronik yaraların tedavisinde topikal bir ajan olarak faydalı olduğu bildirilmiştir. DMSO'nun MMP-9 üzerindeki etkileri, insan keratinositlerinden MMP-9'u indüklemek için TNF-a kullanılarak düzensiz yara iyileşmesinde incelenmiştir.108 Sonuçlar, TNF-konsantrasyona bağlı bir şekilde α-uyarılmış keratinosit hücreleri. MMP-9 seviyelerinin inhibisyonu, %0.75 ve daha yüksek DMSO konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlıydı.108 Bu bulgular, DMSO'nun transkripsiyon seviyesinde aşağı regülasyon yoluyla MMP-9'un zararlı etkilerini azaltabileceğini ve TNF-α-'yı önlemek için faydalı olabileceğini düşündürmektedir. kutanöz inflamatuar reaksiyonlarda indüklenen proteolitik aktivite.

Sistematik bir derleme, topikal DMSO'nun dekübit ülserlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini ve bunun topikal bir anti-inflamatuar ilaçolarak kullanımını inceledi.109 Bildirilen toplu kanıtlar, DMSO'nun bu koşullarda kullanımının hem yara iyileşmesi için hem de yararlı olduğunu gösteriyor. ve analjezi için, toksisitenin olduğu kabul edilirken

Machine Translated by Google

aşağıda. En sık görülen sonuçölçütleri, eritem azalması ve ülserlerin hızlı iyileşmesi ile birlikte rubor, dolor, kalori ve tümör gibi azalmış inflamasyon belirtileriydi. DMSO'nun, IV uygulama sırasında antikanser ilacı mitomisin C'nin kazara ekstravazasyonunun neden olduğu ciddi cilt nekrozunu iyileştirmede çarpıcı biçimde etkili olduğu bulundu.110 Bu, ekstravazasyondan sonra cilde profilaktik olarak uygulanan %10 alfa-tokoferil asetat ile birlikte %90 DMSO'nun kullanılmasını içeriyordu. antineoplastik ajanların dokusuna, ancak ülserasyondan önce.110 Aynı DMSO-alfa-tokoferol kombinasyonunun, sitotoksik ilaçlarla ekstravazasyonu sürdüren hastalarda şiddetli ülserasyon ve doku yıkımını evrensel olarak önlediği, öğu durumda antrasi klinlerinin neden olduğu cilt ülserasyonunu önlediği bulunmuştur. ve mitomisin.111

YANIK VE YARA DOKUSU

Sıçan karın derisi üzerindeki kısmi kalınlıkta yanık yaraları, %1 metro nidazol veya %1 norfloksasin kullanılarak, %0.25 a/a DMSO içeren bir petrolatum bazı kullanılarak tedavi edildi. Baz olarak DMSO içeren bu formülasyonlar, kısmi kalınlıktaki yanık yarasının yara kontraksiyonunda ve aerobik ve anaerobik bakterilere karşı, %1 gümüş sülfadiazin kreminden oluşan pazarlanan bir formülasyona göre daha etkili göründü.112 Yanık yara dokusunun histopatolojisi, bunların etkinliğini doğruladı. kısmi kalınlıkta yanık yarasının tedavisinde kullanılan müstahzarlar.112

Sıçanlarda termal yanık yaraları na topikal olarak uygulanan bir antimikrobiyal olarak, %1 gümüş sülfadiazin ile karıştırılmış %1 w/hacim DMSO, muhtemelen vücutta mukozal membran boyunca gümüş sülfadiazin absorpsiyonunu güçlendirerek, %1 gümüş sülfadiazin tek başına kullanıldığında daha iyi tepki gösterdi. tedavi edilen hayvanlar.113

Antimikrobiyal fotodinamik terapi (PDT), ışıkla aktive olan bir ışığa duyarlılaştırıcı (PS) tarafından üretilen mikro organizmaları fotoinaktive edebilir. Farelerde yanık yaraları nı tedavi etmek için mezo mono-fenil-tri(N-metil-4-piridil)-porfirin (PTMPP) aracılığı PDT, üçüncü derece yanık yaraları olan farelerde, uygulandıktan 1 gün sonra 500 uM DMSO'nun %25'i ile kullanıldı. biyolüminesan Staphylococcus aureus ile enfekte. Ne zaman bir PDT–DMSO-PTMPP karışımı kullanıldı,114 lüminesans sinyalinde akıcılığa bağlı önemli bir azalma elde edildi, bu da bakterilerin %98'inden fazlasının yok edildiğini gösteriyor. Buna karşılık, tek başına PDT veya tek başına ışık hiçbir antimikrobiyal etkiye sahip değildi ve PBS'deki 500 uM PTMPP, lüminesans sinyalini azaltmada yalnızca küçük bir ışık dozuna bağlı etkiye sahipti ve S. aureus'a karşı önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip görünmüyordu. 114 DMSO'nun bu preparasyondaki etkisinin, PS moleküllerini ayrıştırmak ve ışıkla aktive olan PS ile antimikrobiyal PDT etkinliğini arttırmak olduğu düşünülmüştür.114

Kimyasal yanıklar DMSO ile tedavi edilmiştir. %25 DMSO solüsyonunda %20 kalsiyum glukonatın subkutan enjeksiyonları, ilk 24 saat boyunca sıçanın arka kısmında hidroklorik asit yanığının ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlattı, hasarı önemli ölçüde azalttı ve gözlem süresinin geri kalanında doku iyileşmesini artırdı.115 Subkutan enjeksiyonlar Kalsiyum glukonat-DMSO'nun bu kimyasal yanık modelinde, bu preparatın topikal uygulamasından daha etkili olduğu bulundu.115

Machine Translated by Google

DMSO'nun anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri, yemek borusunun alkali asit yanı kları na maruz kalan sı çanlarda test edildi. Ortaya çı kan aşı ndı rı cı özofajit, aşı ndı rı cı özofajiti takiben 15 dakika sonra periton içine verilen 10 mL/kg %10 DMSO çözeltisi ile tedavi edildi.115a DMSO tedavisine 4 gün boyunca her 12 saatte bir devam edildi ve özofaj, ölümden 7 gün sonra çı karı ldı . Histopatolojik inceleme, DMSO ile tedavi edilen alkali yanı k grubunun, kontrol alkali yanı k grubuna göre önemli ölçüde azaltı lmı ş inflamasyon gösterdiğ ini ortaya koydu. DMSO ile tedavi edilen alkali ve asit yanı ğ ı grupları karşı laştı rı ldı ğ ı nda, DMSO ile tedavi edilen asit yanı ğ ı grubunda daha fazla inflamasyon vardı , ancak histolojik analiz asit kontrol grubuna göre yine de önemli ölçüde daha az hasar gösterdi. DMSO tedavisi ayrı ca hem asit hem de alkali grupları nda oksidatif stres belirteci nükleer faktör-kappa B'nin (NF-κB) immünoreaktivitesinde önemli bir azalma ile sonuçlandı .115a Bu çalı şma, DMSO'nun deneysel aşı ndı rı cı ları n tedavisinde umut verici bir ajan olduğ unu öne sürdü. özofagit muhtemelen akut faz inflamatuar yanı tı nda kritik olan genleri eksprese eden hı zlı aktive edici transkripsiyon faktörlerinden NF-KB'yi baskı layarak.

Tavşanlarda kornea alkali hasarı indüklendi ve %20 DMSO'nun günlük topikal uygulamaları ile tedavi edildi. 3. günde kornea opasifikasyonu ve kornea ülserasyonu tedavi grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşüktü, ancak bu etki çalı şma süresinin geri kalanı nda sürdürülmedi.116

DMSO'nun skar oluşumundaki etkileri hakkı nda çok fazla çalı şma bildirilmemiştir. Erk ve ark.117 tarafı ndan yapı lan bir araştı rma , insan skarı nı n %99 DMSO ile inkübasyonunun, elektron mikroskobu ile incelendiğ inde kolajen liflerinin bozulması nı ve periyodik çapraz çizgilerin dramatik kaybı nı gösterdiğ ini bildirdi. %50 DMSO ile inkübe edilen skar dokusu, kolajen liflerindeki periyodik çizgilerin sadece orta derecede kaybı gösterdi ve lif yı pranması olmadı .117 Bu bulguları n, klinik ortamda istenmeyen skar dokusunu sı nı rlamak veya ortadan kaldı rmak için ilgi çekici çı karı mları vardı r.

35 gün boyunca sı çanlara intraperitoneal olarak uygulanan DMSO tedavisi, salin, kortizon asetat veya ayrı ayrı uygulanan kortizon ve DMSO kombinasyonu ile karşı laştı rı ldı ğ ı nda, deneysel olarak indüklenen bağ ı rsak adezyonları nı kontrollere göre %80 oranı nda azalttı .118

Tavşanlarda yara insizyonunun yanı nda ama insizyon bölgesinin kendisinde uygulanmadı ğ ı nda, %70 DMSO'nun kontrollere göre yara gerilme mukavemeti gelişimini arttı rdı ğ ı görülmüştür.119 Periferik olarak uygulanan %70 topikal DMSO, yaradan kaynaklanan lokal ağ rı yı da azaltacak olsa da, etkili çok küçük miktarlarda DMSO'nun yara içine tatbikatı ile ağ rı analjezisi, periferal yara tatbikatı ndan daha etkili ya da daha etkili olabilir. Bu yara içi uygulama yaklaşı mı daha sonra ayrı ntı lı olarak gözden geçirilecektir ("DMSO'nun İ çİ çe Uygulanması " Bölümüne bakı nı z).

1968'de McFarlane ve ark.120 DMSO'nun iskemik bölgeye kan perfüzyonunu artı rarak deneysel deri fleplerinde nekrozu önleyebileceğ ini bildirmiştir. Bu gözlemi o zamandan beri bu bulguyu doğ rulayan birçok makale izledi.121

DMSO'nun cilt flepleri üzerindeki koruyucu etkisinin mekanizması henüz netlik kazanmamı ştı r, ancak bir olası lı k, ölmekte olan deri fleplerinde görülen vazokonstriksiyona karşı koyabilecek güçlü bir vazodilatör olan histaminin DMSO tarafı ndan uyarı lması olabilir.122,123

Diğ er bir olası lı k, DMSO'nun cilt flebi nekrozunu muhtemelen kötüleştirecek bir antioksidan ve serbest radikal süpürücü olarak eylemidir.

Machine Translated by Google

Deri fleplerinin cerrahide doku nekrozunu önleyerek hayatta kalması, hasta iyileşmesinin önemli bir yönüdür. Bir çalışmada, deneysel deri flepleri sıçanın karnında yükseltilmiş ve epigastrik ven 8 saat boyunca bir mikrovasküler klemp ile kapatılmıştır.124 DMSO 1.5 g/kg reperfüzyonda sadece bir kez intraperitoneal olarak enjekte edildi veya 5 gün boyunca her gün uygulandı. DMSO, salin solüsyonu ile karşılaştırıldığında reperfüzyonda tek doz olarak verildiğinde yüzde flep sağkalımını artırmadı, ancak reperfüzyonda ve postoperatif 5 gün boyunca verildiğinde DMSO flep sağkalımını önemli ölçüde artırdı.124

Plastik cerrahide yoğun sigara içimi ile flep nekrozu arasında doğrudan bir ilişki iyi bilinmektedir. Antioksidan ve vazodilatör olarak DMSO, nikotine maruz bırakılmış rastgele deri flepleri olan sıçanlara 2 mL/kg oral yoldan verildi.125
DMSO'nun, hücrelerde ve dokularda oksidatif stresin bir göstergesi ve lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan malondialdehitin serum ve cilt seviyelerini azalttığı ve nikotin maruziyetini takiben kontrollerde gözlenen nekrotik vaskülopatiyi azalttığı gösterilmiştir.125

CNS dokusunun fiziksel yaralanmasından sonra skarlaşma konusu ve DMSO'nun skar oluşumunda kullanımı, Bölüm 8'de daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

SOLUNUM SİMÜLASYONU

DMSO ve iki analeptiğin, doxapram ve etamivanın etkileri, maymunlarda ve sıçanlarda solunum dakika hacmi (RMV) ve solunum hızı üzerindeki aktiviteleri açısından test edildi.126 Bu testler, aşağıdaki IV DMSO verilen rhesus maymunlarının dramatik solunum tepkisinden ilham aldı. şiddetli beyin şişmesi nedeniyle kısa süreli apne üreten deneysel travmatik beyin hasarı 127 (detaylar için Bölüm 8'e bakınız). Sonraki bir deneyde, 10 al yanaklı maymuna sodyum pentobarbital (bir solunum depresan) ile hafifçe anestezi uygulandı, entübe edildi ve %0.09 salin IV enjeksiyonu yapıldı; DMSO, %50'lik bir çözelti içinde 2 g/kg; doxapram, 0.8 mg/kg; veya etamivan, 5 mg/kg. Doxapram, aşırı dozda narkotik alımına bağlı solunum depresyonu olan hastalarda klinik olarak düşük IV dozlarda kullanılan merkezi solunum merkezlerinin uyarıcısıdır.

Doxapram ayrıca hipoksemiye ve nörolojik hasara yol açabilen uzun süreli apnesi olan erken doğmuş bebeklerde endikedir.128 Doxapram perioperatif solunum depresyonu ve neonatal hipoksi ile ilişkili akut solunum problemleri ile başvuran evcil hayvanlarda da kullanılır. Şu anda artık kullanılmasa da etamivan, nikethamide bağlı solunum uyarıcı bir ilaçtır ve esas olarak barbitürat doz aşımı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde kullanılmıştır.129

Bunların ve diğer solunum uyarıcılarının olumsuz etkileri arasında hipertansiyon, iskelet kası hiperaktivitesi, taşikardi ve nöbetler dahil genel merkezi sinir sisteminin uyarılması yer alır.

Maymun deneyinde DMSO enjeksiyonundan bir dakika sonra, RMV ve RR, enjeksiyon öncesi seviyelerin RR'sinde %49'luk bir artışla birlikte RMV'de %295'lik keskin bir artış gösterdi. DMSO'nun RMV ve RR üzerindeki uyarıcı etkileri 25 dakika boyunca yüksek kaldı ve 50 dakika sonra enjeksiyon öncesi seviyelere ulaştı. DMSO ile tedavi edilen bazı hayvanlar bu süre içinde bolca idrara çıktılar.127 Doxapram enjeksiyonları da

Machine Translated by Google

TABLO 2.1

DMSO, Doxapram ve Ethamivan ile Ön İşlem Görmüş Kapalı Bir Odada 3 dakikalık Saf Nitrojene Maruz Kalan Hipoksemik Sıçanların Hayatta Kalma Oranları

DMSO'nun Sıçanlarda Deneysel Hipoksemi Üzerine Etkileri

Ajan	Hayatta kalanlar/Toplam	Hayatta kalma, %	P Değeri
DMSO	18/20	90	<0.0025
tuzlu su	3/20	15	
doxapram	18/20	90	<0.0025
tuzlu su	2/20	10	
etamivan	6/20	30	>0.4
tuzlu su	3/20	15	

Not: Ayrıntılar için metne bakın.

RMV'yi %300'e yükseltirken, RR temel seviyelerin %37'sini yükseltti. Ethamivan enjeksiyonu, RMV ve RR'yi sadece hafifçe uyardı ve etki sadece 2 dakika sürdü. Etamivanın bu değişikliklerine şiddetli konvülsiyonlar, uyarılma ve nystagmus eşlik etti.126 Fizyolojik salin enjekte edildiğinde RMV veya RR'de herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

DMSO tarafından solunum stimülasyonunun sonuçları, DMSO'nun sıçanlarda deneysel hipoksemi üzerindeki etkilerini incelemek için ikinci bir deneye yol açtı. Sıçanlar intraperitoneal (İP) DMSO 2 g/kg, doxapram 25 mg/kg ve 10 mg/kg etha mivan enjeksiyonları ile tedavi edildi ve daha sonra kapalı bir odada tam olarak 210 s boyunca saf nitrojene maruz bırakıldı. Tedavi edilen her sıçan, nitrojen odasından bir salin kontrolü ile eşleştirildi. Bu çalışmanın sonuçları Tablo 2.1'de gösterilmektedir. DMSO ile tedavi edilen akut hipoksi yaşayan nitrojen maruziyetinden kurtulanlar 20'de 18, doxa çocuk arabası ile 20'de 18 ve etamivan ile 20'de 6'ydı. Salinle tedavi edilen sıçanların hayatta kalma ortalaması 20 sıçandan 3'üydü.126

DMSO'nun hipoksemik sıçanlar üzerindeki etkisi, bu tedavinin, iyi bilinen solunum uyarıcı etamivan ile karşılaştırıldığında hayvanları canlı tutmada üstün olduğunu ve doxapram ile benzer etkilere sahip olduğunu ortaya koydu. Azot maruziyeti 215 s'ye yükseltildiğinde, DMSO ile tedavi edilen sıçanlar, doxapram ile tedavi edilen sıçanlardan daha fazla dirençve hipoksik ölüme karşı daha iyi hayatta kalma oranı gösterdi. Narkotik kaynaklı solunum depresyonu veya nitrojen kaynaklı hipoksi geçiren al yanaklı maymunlar ve sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışmaların sonuçları, DMSO uygulamasının insanlarda solunum sıkıntısını tersine çevirebileceğini göstermektedir. Bu yön metinde daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU

Bu deneyler, DMSO'nun sıçanlarda ve insan olmayan primatlarda solunum merkezlerini hızla uyarma potansiyeline sahip olduğunu gösterdi. Bu veriler, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile başvuran insanlarda yapılan bir çalışmanın temeliydi. ARDS, interstisyel ödem, düşük paO2, yükselen paCO2 ve tam opaklaşma ile karakterizedir.

Machine Translated by Google

göğüs röntgeninde her iki akciğer alanının görünümü. Klasik tedaviye dirençli ARDS ile başvuran ölüme yakın üçhastaya %10 DMSO solüsyonu intravenöz olarak verildi. Her üçhasta da oksijen satürasyonu, artan paO2 ve düşük paCO2 ağı sından DMSO uygulamasından 1 saat sonra belirgin iyileşme gösterdi.

Bir hasta göğüs röntgeninde 1 haftalık bir süre içinde düzelen dramatik bir iyileşme gösterdi. Araştırmanın yazarı, ARDS'de DMSO kullanımının daha fazla araştırmayı hak ettiği sonucuna varmıştır.130

Formillenmiş tripeptid formil-norlösil-lösil fenilalanin (FNLP) kullanan bir ARDS modeli, akut ödematöz akciğer hasarını indüklemek için hamsterlara intratrakeal olarak aşılandı. İntratrakeal FNLP zamana ve doza bağımlı dır ve nötrofil alveoliti ve intravenöz olarak enjekte edilen albüminin ekstravasküler akciğer boşluğuna sızması (akciğer kaçağı) oluşturmak için nötrofil sayısını artırır.131

FNLP sonrası hamsterlerde %0.20 DMSO tedavisinin intratrakeal olarak nötrofil kemotaksisini inhibe ederek nötrofil alveoliti ve akciğer sızıntısını önemli ölçüde azalttığı gözlendi.131

DMSO'nun hipoksik veya iskemik koşullar altında beyin dilimlerinin hipoksik toleransını arttırdığı bildirilmektedir . Yetişkin kobayların hipokampal dilimlerinin CA1 bölgesinde hipoksi veya iskeminin indüklenmesinden sonra, uyarılmış potansiyeller kaydı, DMSO 14.1 mmol/L içeren yapay BOS ile süperfüzyon sırasında, anoksik terminal negatifliğin gecikmesinin, kontrol beynine kıyasla belirgin şekilde arttığını gösterdi. DMSO'nun iskemi/hipoksi üzerindeki nöroprotektif etkisini gösteren dilimler.132

DENEYSEL KÜNT Göğüs Travması

Künt göğüs travması, künt bir nesneden kaynaklanan bir darbenin neden olduğu göğüs yaralanmasıdır. Künt göğüs travması, birden fazla bitişik yapıyı yaralanma riskine sokar. Bu tür bir yaralanma, kalp kontüzyonu, kardiyovasküler yaralanma ve pulmoner laserasyonları içerebilir. Trafik kazaları, künt göğüs travmalarının ve hızlanma-yavaşlamaya bağlı kalp kontüzyonlarının en sık nedenidir ve genellikle göğse doğrudan darbe içerir. Şiddetli düşme, patlama, saldırganlık ve çeşitli yüksek riskli spor türleri dahil olmak üzere diğer birçok neden künt göğüs travmasına neden olabilir.

Künt göğüs yaralanmalarının çoğu üçtipte sınıflandırılabilir: minör göğüs duvarı yaralanmaları, büyük fakat stabil göğüs duvarı yaralanmaları ve yelken göğüs yaralanmaları. İlk iki göğüs yaralanması, kemikli göğüs duvarının kırılmasının veya kırık olmamasını içerebilir. Yelken göğüs, göğüs kafesinin aşırı stres altında kırıldığı ve göğüs kafesinden bağımsız hareket ederek göğüs duvarının geri kalanından ayrıldıkları birden fazla yerde kaburgalara zarar verdiği yaşamı tehdit eden bir tıbbi durumdur.

Travmatik pulmoner kontüzyonu incelemek için, DMSO, sıçanlarda tasarlanmış bir torasik travma modeli kullanılarak güçlü anti inflamatuar ajan deksametazon ile karşılaştırıldı.132a
DMSO (1.2 g/kg) ve deksametazon (10 mg/kg) yaralanmadan 15 dakika önce periton içine verildi. Künt travmanın akciğer dokusuna etkileri biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi. Künt travmayı takiben tüm hayvan gruplarında alveolar ödem, konjesyon ve pulmoner parankimal kanama dahil bir dizi patolojik belirti gözlendi.132a

Oksidatif stres belirleyicileri malondialdehit ve nitrik oksit seviyeleri, hem deksametazon hem de DMSO ile tedavi edilen hayvanlarda, hayvanlarla karşılaştırıldığında daha düşüktü.

Machine Translated by Google

tedavi edilmemiş künt göğüs travması hayvanları. Bu bulgu, enflamatuar koşullarda DMSO ve deksametazonun iyi bilinen antioksidan özelliklerini gösterdi. Bununla birlikte, daha ileri analizler, yalnızca DMSO ile tedavi edilen hayvanların, akciğer kontüzyonu sonrası nda yaralanma bölgesi yakınındaki kan damarlarının nötrofil infiltrasyonunu ve endotelyal hücre hasarını azaltarak daha fazla yaralanmayı önlediğini ortaya koydu.132a

Bölüm 8'de incelediğimiz gibi, aşırı serbest radikallerin üretimi ve interleukin 6, tümör nekroz faktörü-α ve nitrik oksit gibi sitokinler dahil lokal inflamatuar mediatörlerin salınımı, genellikle aşağıdaki ölümcül patolojik kaskadlardan sorumlu olan suçlulardır. travmatik beyin hasarı. DMSO, künt göğüs travması ndan sonra görülen sitokin fırtınasını bastırabilen güçlü bir serbest radikal temizleyici ve etkili anti-inflamatuar ajandır. Ayrıca bu sitokinler immünosupresyonu etkileyen komplikasyonlara yol açarak çoklu organ hasarına yol açabilir.72

OTOFAJİ

Otofaji, nörodejenerasyon ve kanser de dahil olmak üzere belirli bozuklukları etkileyen çeşitli gelişim süreçlerinde yer aldığı kabul edildiğinden, son on yılda büyük ilgi uyandıran dinamik bir hücre altı bileşen bozulması sürecidir.133

Otofaji, ökaryotlarda sitoplazmada gereksiz veya işlevsiz hücresel bileşenlerin hücre degradasyonunu içeren ve bunları çift membranlı veziküller halinde sekestre ederek parçalanma ve nihai geri dönüşüm için lizosome/vakuole iletildiği temel bir katabolik mekanizmadır.134 hücresel bileşenler, hücresel enerji seviyelerini koruyarak besin açlığı sırasında hücresel hayatta kalmayı sağlayabilir.134 Normal olarak, otofaji düzenlendiğinde, bu hücresel bileşenlerin sentezi, bozulması ve geri dönüşümü korunur. Hedeflenen sitoplazma bileşenleri, daha sonra lizozomlarla kaynaştırılan ve parçalanan veya geri dönüştürülen otofagozomlar içindeki hücrenin geri kalanından izole edilir. Otofajinin hastalıkla ilgisi, hayatta kalmaya adaptif bir yanıt olarak görülür, ancak bazı durumlarda otofaji, hücre ölümü ve morbiditenin destekleyicisi olarak da tanımlanmıştır.134

Otofajinin üçfarklı formu tanımlanmıştır. Bunlar, makro tofaji, mikrootofaji ve şaperon aracılı otofaji (CMA).135

Otofaji, hücre koruyucu bir mekanizma olarak işlev görebilir, ancak aynı zamanda hücre ölümüne neden olma kapasitesine de sahiptir. Otofaji, uzun ömürlü sitozolik proteinleri parçalamak için önemli bir mekanizmadır ve organelleri parçalamak için bilinen tek yoldur.136 Otofaji, besin ve enerji açlığı, oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu, endoplazmik retikulum stresi ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok stres türü tarafından etkinleştirilir. Otofaji, hasarlı hücre bileşenlerini uzaklaştırırken enerji üretmek için amino asitleri ve yağ asitlerini geri dönüştürür, böylece hücre sağlığının korunması için vazgeçilmez olan hücre sağ kalımı ve hücre içi gözetim mekanizması nda önemli bir rol oynar. Bu süreçanormal olduğunda, otofaji hücre ölümüne yol açar.137

CMA, spesifik sitozolik proteinlerin etkilendiği seçici bir otofaji türüdür. parçalanmak üzere lizozomlara gönderilir.

Machine Translated by Google

Sitozoldeki kimyasal şaperonlar normalde lizozomal membran boyunca yer değiştirmelerinden önce substrat proteinlerini açarlar, ancak bu süreçanormal olduğunda, kimyasal bir şaperon görevi gören DMSO uygulaması, CMA'yı indükleyebilir ve hücrenin hayatta kalmasına karşı koruyucu bir etki gösterebilir (ayrıca bkz. Bölüm 1, "Kimyasal Bir Refakatçi Olarak DMSO").

Örneğin DMSO, serbest yağ asidinin neden olduğu hepatik yağ birikimini doza bağlı bir şekilde azaltarak kimyasal bir şaperon olarak otofajiyi indüklemede faydalı bir role sahip gibi görünmektedir.138 16 saat boyunca %0.01 DMSO ile tedavi, palmitat kaynaklı trigliserit birikimini önemli ölçüde azaltmıştır. sıçan hepatositlerinde.138 DMSO'nun bu etkisinin ATF4/

AKT1 yolu, birçok kanserde aşırı eksprese edilen ve katlanmamış protein yanıtının önemli bir aracısı olan stres kaynaklı bir transkripsiyon faktörüdür.138,139

diürez

DMSO intravenöz olarak kullanıldığında güçlü bir diüretiktir. Omurilik travması olan köpeklerde 2.5 g/kg'da verilen 1 saatlik %40 DMSO IV'ten sonra salin kontrollerine kıyasla idrar atılımında beş kat artış görülmüştür.127 Sıçanlarda, günde beş kez topikal olarak verilen DMSO, idrar hacmini 10 kat artırmıştır. .140 Kafa travmasına bağlı olarak yüksek kafa içi basıncı tedavisi gören hastalarda %40 DMSO infüzyonuna canlı diüretik yanıt görülmüştür.141 Yüksek doz DMSO sonrası diüreze, sodyum ve potasyum atılımını içeren elektrolit değişiklikleri eşlik eder,142 ancak bu değişiklikler, aşırı DMSO sıvı yüklenmesini azaltarak ve DMSO.143 ile yüksek ve tekrarlanan dozlamadan sonra elektrolitleri dikkatle izleyerek en aza indirilebilir.

Bu toplu bulgular, siroz, akut veya kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda su tutulmasında diürez endike olduğunda DMSO'nun güçlü ve birincil tedavi olarak klinik değerlendirmeyi hak ettiğini göstermektedir.

kolinesteraz inhibisyonu

DMSO'nun, neostigminin etkisini taklit eden bir banyoda inkübasyonun ardından izole edilmiş ve innerve edilmiş kobay atriyumunu, vagal eşiği elektrik stimülasyonuna düşürerek inhibe ettiği rapor edilmiştir.144 DMSO'nun bu etkisinin 0.01-1.0 mol/L dozlarında olduğu bulunmuştur. Gine domuzu atriyum banyosunda 30 dakika inkübe edildiğinde, nörotransmiter asetilkolini parçalayan enzim olan eritrosit kolinesterazı inhibe edebildi.144

DMSO'nun kolinesteraz inhibitör aktivitesi, makul bir şekilde yüksek kan basıncını, bronkokonstriksiyonun ve göz içi basıncının düşmesini hedefleyebilir. Rahatsız edici gastrointestinal etkilerine rağmen, kolinesteraz inhibitörleri, DMSO doz ayarlaması için daha güçlü kolinesteraz ilaçları ile görülen gastrointestinal yan etkileri önleyebildiği Alzheimer hastalığını138 semptomlarını tedavisinde de kullanılır.
DMSO tedavisinin bu yönü Bölüm 8'de daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

DMSO, elektrofizyolojik teknikler kullanılarak kurbağa kutanöz pektorisinin nöromüsküler kavşağında incelendi ve hücre dışı olarak kaydedilen minyatür uçplaka potansiyellerinin genliği ini ve bunların tek üstel bozunmalarının zaman sabitini yükselttiği bulundu. Bu bulgular DMSO'nun kısmen bloke olduğunu gösterdi

Machine Translated by Google

kolinesteraz aktivitesi ve asetilkolin salınımının presinaptik etkisi,145 çeşitli omurgasız kasları üzerinde doğrulanmış bir eylem.146

ÇÖZÜCÜ EYLEM

DMSO, birçok aromatik ve doymamış hidrokarbonun yanısıra inorganik tuzlar ve azot içeren bileşikler için bir çözücüdür. Evrensel bir çözücü olarak hareket etme yeteneği, kükürt-oksijen bağının polaritesi nedeniyle DMSO'nun yüksek dielektrik sabitine bağlı olabilir.

DMSO'nun farenin derisinden fizostigmin ve fenilbutazon taşıdığı gösterilmiştir. Ayrıca, DMSO'nun steroidler, vazokonstriktörler, ter önleyiciler ve çeşitli boyalar dahil olmak üzere birçok başka bileşiğin deriden emilimini arttırdığına dair kanıtlar vardır.147-149 Ek olarak, DMSO, hekzaklorofen, antelmintik tiyabendazol ve DMSO içinde topikal olarak uygulandığında, olgunlaşmamış dişi sıçanlarda karakteristik biyolojik etkilerini gösteren hem östrojenler hem de kortikoidler.150,151

Farmakoloji araştırmalarında kullanılan ve değişen konsantrasyonlarda DMSO'da çözündüğü bildirilen binlerce bileşik vardır. Balakin ve diğerleri 152 , bileşik çözünürlüğü hakkında özel verilerin kapsamlı bir referans veritabanını derledi ve 2004 itibariyle 55.277 organik bileşiğin iyi DMSO çözünürlüğüne sahip olduğunu ve 10.223 organik bileşiğin zayıf DMSO çözünürlüğüne sahip olduğunu gösterdi.

Potansiyel bir tedavi olarak bir ilacın etkinliğinin test edilmesinde bir çözücü olarak DMSO kullanıldığında bir uyarı, DMSO tarafından uygulanan ve bazı durumlarda, test edilen ilaçtan daha fazla aktivite gösterebilen tekil eylemdir.76 Bu hata, elbette, DMSO'nun test prosedürü sırasında bir kontrol olarak tek başına test edilmesiyle kolayca önlenebilir, ancak DMSO'nun ilaçpreparasyonuna dahil edilmesinin, lezyon bölgesine penetrasyonunu artırarak deneysel ilacın etkisini sinerjistik olarak artırabileceği ve iyileştirebileceği hatasını önlemez veya kinetik dağılımını uzatarak.

VETERİNER KULLANIMLARI

DMSO, Amerika Birleşik Devletleri'nde iki veteriner ürünü için onaylanmıştır. Domoso (%90 DMSO), jel veya sıvı preparat olarak uygulanabilen köpeklerde ve atlarda akut şişlik için endikedir. Synotic, köpek veya atta akut ve kronik otitis ile ilişkili kaşıntı ve iltihabın giderilmesi için belirtilen %60 DMSO ve %0.01 fluosinolon asetoniddir. DMSO'nun hayvanlarda kullanımına ilişkin yayınlanan veterinerlik raporları nın çoğu, atlar ve köpeklerle ilgilidir.

Atlarda görülen yaralanmaların çoğu, özellikle alt ekstremitelerde ödem ve inflamasyon söz konusu olduğunda DMSO ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. DMSO tedavisine uygun bazı durumlar tendinit, metakarpal kemiklerin periost tutulumu, osteoartrit, bursit, açık yara enfeksiyonları ve doku şişmesi ve kanamayı içeren travmatik yaralanmaları içerir. Bu at koşulları için olağan tedavi dozu, maksimum 5 günlük tedavi süresi ile %40'lık bir çözelti içinde damardan DMSO'nun 1 g/kg vücut ağırlığıdır.153

DMSO, ilk birkaçgün içinde yaranın sağlıklı granülasyonunu uyardığı görülen atlarda açık yaralar için kullanılmıştır.154 Granülasyon

Machine Translated by Google

günde üçkez 2 haftalık DMSO uygulamasından sonra doku 30 gün içinde normale döndü.154

Endotoksemi, IV lipopoli sakarit alan atlarda görülen ciddi ve yaygın bir hastalıktır. 1 g/kg vücut ağırlığında IV DMSO, lipopolisakka kullanımının ateş üzerindeki etkisini iyileştirdi.155

1 haftalık arınma periyodu ile çift-kör, çapraz geçişli, eşleştirilmiş bir çalışmada, akut inflamasyonlu atlarda orta karpal eklemler, kullanım yoluyla sinovyal sıvıya nüfuz ettiği görülen %90'da 15 g DMSO jel ile topikal olarak tedavi edildi. eklem iltihabını azaltmak için yeterli miktarlarda gaz kromatografisi.156

Atların gözlerindeki mantar enfeksiyonu, antifungal ajanlarla kombinasyon halinde DMSO ile tedavi edilmiştir. Keratomikozlu atlara 16-53 gün boyunca her 4 saatte bir vazelin bazlı bir merhem içinde DMSO-itrakonazol 0.25 mL %1 itrakonazol ve %30 DMSO verildi ve bu karışımla tedavi edilen 10 gözden 8'inin tamamen düzeldiği görüldü. 157

DMSO, çoğunlukla köpekleri içeren küçük hayvan uygulamalarında kullanılmıştır. DMSO'nun yardımcı olduğu bildirilen durumlar arasında travmatik ödem, burkulmalar, tendinit, intervertebral disk hastalığı, mastitis ve yumuşak doku inflamatuar sorunları yer alır.158

Köpeklerde köpek lens proteininin intrakameral enjeksiyonu ile üveit oluşturuldu ve DMSO uygulaması ndan sonra, muhtemelen DMSO'nun lipoksijenaz oluşumuna karşı antagonizması ndan dolayı tedaviden sonra göz içi basıncı ve fibrin üretimi azaldı .159

İlginçbir rapor, hipoalbüminemi, proteinüri ve renal amiloidoz teşhisi konan bir köpekte 2 yıl boyunca DMSO'nun anekdot kullanımıyla ilgilidir. DMSO tedavisinin başlamasından iki yıl sonra, serum albümin konsantrasyonları normal aralık içinde yükselirken 24 saatlik idrar protein atılımı normale döndü.160 Bu bulguların daha büyük bir çalışmada tekrarlanması gerekir, ancak DMSO'nun, zor olan ilerleyici ve ölümcül bir hastalık olan renal amiloidoz gibi uzun süreli bozukluklarda kimyasal bir şaperon görevi görme yeteneği

tedavi etmek veya tedavi etmek için.

TERATOLOJİ VE LD50

5.5 g/kg DMSO'nun hamile hamsterlara tek doz olarak intraperitoneal uygulanması, embriyolarında gelişimsel malformasyonlara neden oldu.161

Hem DMSO hem de dietil sülfoksit civciv embriyosuna enjekte edildiğinde teratojeniktir, malformasyonların sınıflandırılması tedavi sırasında embriyonik gelişim aşamasına bağlıdır. Aynı ilaçlar, fertilitenin sağlandığı fare, sıçan ve tavşanlara çeşitli tekniklerle verildiğinde herhangi bir embriyonik malformasyona neden olmamıştır.162

DMSO'nun apötik dozları kullanıldığında laboratuvar hayvanlarında üretilen teratojenik etkiler gözlenmedi ve LD50'ye ancak terapötik dozların çok ötesine geçilerek ulaşılabildi.162 DMSO'nun hayvanlarda LD50'si türe ve uygulama yoluna bağlı olarak değişir (Tablo 2.2).

Bununla birlikte, DMSO'nun hamile veya emziren kadınlarda toksisitesi henüz belirlenmemiştir. belirlenmiş ve bu nedenle popülasyon grubunda önerilmemektedir.

Machine Translated by Google

TABLO 2.2

Çeşitli Hayvan Türleri için g/kg Kullanılarak LD50
Farklı Yönetim Yolları

Hayvanlarda DMSO'nun LD50'si		
Türler	Yönetim Yolu	g/kg
Fare	SQ	13.9–20.5
Fare	IV	3,8–10.7
Fare	SONRASINDA	15–22
Fare	IP	20.0
Fare	IV	5.2–5.3
Fare	SONRASINDA	16.0–28,3
Fare	IP	6.5–13.6
Köpek	IV	2.5
Gine domuzu	IP	6.5
Tavuk	SONRASINDA	12.5

Not: SQ, deri altı; IV, intravenöz; PO, sözlü; IP, intraperitoneal.

OKÜLER ETKİLER

DMSO'nun yüksek oral veya topikal uygulaması nı takiben, köpekte bazı göz değişiklikleri rapor edilmiştir.163 Lens değişiklikleri ilk olarak 9 haftalık uygulamadan sonra 5 g DMSO/ kg alan köpeklerde gözlenmiştir.163 Daha düşük doz seviyelerinde değişiklik gözlenmiştir. sonra. Mercek değişikliği esas olarak merceğin kırılma indisindeki bir değişiklikten oluşuyordu.163 Mercek değişiklikleri, mercek korteksinin normal relüsensinde bir azalma ile karakterize edildi ve merceğin normal merkezi bölgesinin bikonveks mercek gibi davranması na neden oldu. Bu kırılma değişikliğinin işlevsel etkisi miyopiye eğilim olacaktır.163

Domuzlarda, günde iki kez 4.5 g %90 DMSO/kg'lık dermal uygulama, 90 günlük tedavide benzer lens değişikliklerine neden olmuştur. DMSO'nun kesilmesinden sonra göz değişiklikleri yavaş yavaş tersine çevrilebilirdi, ancak kesin bir tür farkı vardı, köpek en yavaş gelişme gösteriyordu.164

Köpeklerde oküler etkiler, 9 mL/kg'da DMSO'nun 5-10 haftalık dozlanması ndan sonra başladı ve kırılma indeksindeki değişiklikler artı beşinci ayda geçici ekvatoral opasiteler ve vitreus mizahı ndaki değişikliklerle birlikte nükleer lens değişikliklerini içeriyordu.165 DMSO 3 mL/kg'da daha yavaş verildiğinde de benzer değişiklikler gözlendi ve vitreustaki değişiklikler ilk olarak bu doz seviyesinde 9-10 ay sonra görüldü.
6 ay boyunca 1 mL/kg'da DMSO verildiğinde ilerleyici kırılma indisi değişiklikleri meydana geldi, ancak tedavi edilen hayvanların hiçbiri nükleer lens opaklığı göstermedi. DMSO dozlaması durdurulduğunda, refraktif nükleer değişiklikler artık görülmedi.165

Rhesus maymunları na art arda dokuz gün boyunca verilen %40'lık bir solüsyonda günlük 3 g/kg DMSO'luk dozlar herhangi bir lens değişikliğine yol açmadı.166 Maymunlar tedaviden önce ve sonra 4 ay boyunca kan kimyası, hematoloji, idrar, oküler, nörolojik ve kardiyovasküler sistemler. Bunlar uygulandığı nda incelenen parametrelerin hiçbirinde önemli veya uzun süreli değişiklikler kaydedilmemiştir.

Machine Translated by Google

veriler IV günlük fizyolojik tuzlu su solüsyonu alan maymunlarla karşılaştırıldı .166 Lens değişikliklerinin bu olumsuz bulguları , 1 yıl boyunca günde 11 g/kg oral DMSO alan maymunlarda doğrulandı .167 Bazı hayvan türlerinde bildirilen benzersiz lens değişiklikleri, 1 g/kg %80 DMSO alan 213 insan gönüllüde rapor edilmedi. 14 gün boyunca günde dermal olarak uygulandı ve 90 gün boyunca takip edildi.167

DMSO İÇİ YÖNETİM

Ağrıyı yönetmek, daha önce incelediğimiz gibi çok önemlidir, ancak ağrı doku yaralarından kaynaklandığında daha da önemlidir. Doku yaraları enfeksiyona, doku skar halkasına ve cildin gerginleşmesine yol açarak eklem hareketliliğini zor ve ağrılı hale getirebilir. Bu etkiler genellikle iyi ağrı kontrol ilaçları ile en aza indirilebilir. Bu nedenle, daha fazla doku hasarını önlemek için ağrının mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmesi gerekir.

Derinin penetran yaraları için ağrı kesici ilaçların çoğu sistemik bir etkiye sahiptir ve lokal olarak verildiğinde çok azı etkilidir. DMSO, doğrudan yara içi uygulamayı takiben hiç kullanılmamıştır. Yara içi uygulamanın avantajları , ağrı üzerinde sistemik olmaktan çok lokal bir etkinin elde edilebilmesi, böylece ilacın yan etkilerinin azaltılmasıdır.

Bir çalışma, sıçanlarda arka pençenin plantar yüzeyindeki hasarın yara içine DMSO uygulamasının aldığını bildirmiştir.168 Yara kapatılmadan önce, DMSO, %100'lük bir çözelti içinde minimum 10 µL dozda steril bir pipet kullanılarak uygulandı ve hasarlı plantar dokuya derinlemesine uygulanır. Yara içi DMSO uygulamasının uygulanması , tedavi edilen sıçanların etkilenen pençelerine bir termal hiperaljezi uyarıcısı uygulandığında, ancak bir plasebo alan sıçanları kontrol etmek için değil, ağrının önemli ölçüde kontrolü ile sonuçlandı . Yazarlar, DMSO'nun akut ağrı tedavisinde etkili göründüğünü ve yara hasarı ve yanıklarla sonuçlanan doku yaralanmalarında daha fazla test edilmesi gerektiğini sonucuna vardılar.168

REFERANSLAR

1. Hucker HB, Miller JK, Hochberg A, Brobyn RD, Riordan FH, Calesnick B. İnsanda dimetilsülfoksitin (DMSO) emilimi, atılımı ve metabolizması üzerine çalışmalar. J Pharmacol Exp Ther. 1967;155(2):309–317.
2. Egorin MJ, Rosen DM, Sridhara R, Sensenbrenner L, Cottler-Fox M. Periferik kan kök hücre nakli yapılan hastalarda dimetilsülfoksit ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları ve farmakokinetiği. J Clin Oncol. 1998;16(2):610–615.
3. Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schultze PE. İnsan ve hayvanlarda etiketli dimetil sülfoksitin emilimi, dağılımı ve eliminasyonu. Ann NY Acad Sci. 1967;141:85-95.
4. Denko CW, Goodman RM, Miller R, Donovan T. Distribution of dimethyl sulfoxide Farede 35S. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):77-84.
5. Layman DL, Jacob SW. Al yanaklı maymunlar tarafından dimetil sülfoksidin emilimi, metabolizması ve atılımı . Hayat Bilimi. 1985;37(25):2431–2437.
6. Notman R, Anwar J. Cilt bariyerini aşmak—Moleküler simülasyondan içgörüler model membranlar. Adv Drug Deliv Rev. 2013;65:237–250.
7. Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhvananda J, Suto H, Nishimura K, Kawamoto T, Ogawa H. Atopik dermatitte cilt bariyeri defekti: Dimetil sülfoksit ve teofilin kullanılarak stratum korneumun artan geçirgenliği. J Dermatol Sci. 1993;5(2):92-96.

Machine Translated by Google

8. Capriotti K, Capriotti JA. Dimetil sülfoksit: Dermatolojide tarih, kimya ve klinik kullanı m. J Clin Esthet Dermatol. 2012;5(9):24–26.
9. Gurtovenko AA, Anwar J. Hücre zarları nı n yapı sı nı ve özelliklerini modüle etmek: Dimetil sülfoksitin moleküler etki mekanizması . J Phys Chem B. 6 Eylül 2007;111(35):10453–10460.
10. Wang H, Zhong CY, Wu JF, Huang YB, Liu CB. Dimetil sülfoksit ile TAT hücre zarı penetrasyon verimliliğinin arttı rı lması . J Kontrol Yayı nı . 2 Nisan 2010;143(1):64–70.
11. Welch WJ. Protein yanlı şları nı içeren insan hastalı kları nda kalite kontrol yolları nı n rolü katlanı r. Semin Cell Develop Biol. 2004;15:31–38.
12. Sawkar AR, Cheng WC, Beutler E, Wong CH, Balch WE, Kelly JW. Kimyasal chaper olanlar, N370S beta-glukosidazı n hücresel aktivitesini arttı rı r: Gaucher hastalı ğı için terapötik bir strateji. Proc Natl Acad Sci ABD. 2002;99(24)::15428–15433.
13. Grune T, Jung T, Merker K, Davies KJ. Oksidatif stres, yaşlanma ve hastalı k sı rası nda protein agrega kapı ları , inklüzyon cisimcikleri, plaklar, lipofuskin, seroid ve 'aggresom'ları n neden olduğu azalan proteoliz. Int J Biochem Cell Biol. 2004;36(12):2519–2530.
14. Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein yanlı ş katlanması ve insan hastalı ğı . Annu Rev Genomik Hum Genet. 2006;7:103–124.
15. Arakawa T, Ejima D, Kita Y, Tsumoto K. Küçük molekül farmakolojik şaperonlar: Termodinamik stabilizasyondan farmasötik ilaçlara. Biochim Biophys Acta. 2006;1764(11):1677-1687.
16. Woolf CJ. Bu acı denen şey nedir? J Clin Invest. 2010;120(11):3742–3744.
17. Chapman CR, Stillman M. Patolojik ağrı . Algı El Kitabı nda : Acı ve Dokunma, ed. L. Krueger. Academic Press, New York, 1996; s. 315–340.
18. Paulozzi LJ, Weisler RH, Patkar AA. Kasıtsız reçeteli opioid aşırı doz ölümlerinin ulusal bir salgını : Doktorlar bunu kontrol etmeye nasıl yardımcı olabilir. J Clin Psiko. 2011;72(5):589–592.
19. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM ve diğerleri. Kronik ağrı için opioid reçeteleri ve aşırı doz Ann Intern Med. 2010;152:85–92.
20. Jacob SW, Bischel M, Herschler RJ. Dimetil sülfoksit (DMSO): Yeni bir konsept farmakoterapi. Curr Ther Res. 1964;6:134-135.
21. D'Amour FE, Smith DL. Ağrı duyusu kaybını belirlemek için bir yöntem. J Pharmacol Exp Ther. 1941;72:74-78.
22. Eddy NB, Leimbach D. Sentetik analjezikler. II. Ditienilbutenil- ve ditienilbütil aminler. J Pharmacol Exp Ther. 1953;107:385-393.
23. Matsumoto J. Romatoid artrit hastaları nda dimetil sülfoksitin klinik denemeleri Japonya. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):560–568.
24. Blumenthal LS, Fuchs M. Dimetil sülfoksitin çeşitli baş ağrı ları , kas-iskelet sistemi ve diğer genel tıbbi bozukluklarda klinik kullanımı . Ann NY Acad Sci. 1967:141(1):572–578.
25. Arno IC, Wapner PM, Brownstein IE. Doğum sonrası rahatlamada DMSO ile deneyimler epizyotomi ağrı sı . Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):403–405.
26. Vuopala U, Vesterinen E, Kaipainen WJ. Dimetil sülfoksit (DMSO) merheminin artrozdaki analjezik etkisi. Çift kör bir çalışma. Acta Rheumatol Scand. 1971;17(1):57-60.
27. Demos CH, Beckkloff GL, Donin MN, Oliver PM. Kas iskeletinde dimetil sülfoksit etal bozukluklar. Ann NY Acad Sci. 1967;141:517–523.
28. Percy EC, Carson JD. DMSO'nun tenisçi dirseği ve rotator manşet tendinitinde kullanımı : Çift kör bir çalışma. Med Sci Spor Egzersiz. 1981;13(4):215–219.
29. Haigler HJ, Bahar DD. Dimetil sülfoksitin analjezik etkilerinin karşılaştırılması ve morfin. Ann NY Acad Sci. 1983;411:19-27.

Machine Translated by Google

30. Evans MS, Reid KH, Sharp JB Jr. Dimetilsülfoksit (DMSO), periferik sinir C liflerindeki iletimi bloke eder: Olası bir analjezi mekanizması. Neurosci Lett. 1993;150(2):145-148.

31. Douglas WW, Ritchie JM. Memeli miyelinsiz sinir lifleri. Physiol Rev. Nisan 1962;42:297–334.

32. Sawada M, Sato M. Dimetil sülfoksitin Aplysia ganglion hücrelerinde nöronal uyarılabilirlik ve kolinerjik iletim üzerindeki etkisi. Ann NY Acad Sci. 1975;243:337-357.
33. Davis HL, Davis NL, Clemons AL. DMSO'nun prokoagülan ve sinir bloke edici etkileri. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):310–325.
34. Becker DP, Young HF, Nuisen FE, Jane JA. Dimetil sülfoksitin periferik sinirler üzerindeki fizyolojik etkileri: Ağrının giderilmesinde olası rol. Exp Neurol. 1969;24:272-276.
35. Shealey CN. Fizyolojik substrat veya ağrı. Baş ağrısı. 1966;6:101–108.
36. Colucci M, Maione F, Bonito MC, Piscopo A, Di Giannuario A, Pieretti S. Nosisepsiyon ve inflamasyonun deneysel in vivo modellerinde dimetil sülfoksit etkilerinin (DMSO) yeni görüşleri. İlaçArş. 2008;57(6):419–425.
37. Lu C, Mattson MP. Dimetil sülfoksit, NMDA ve AMPA'nın neden olduğu iyon akımlarını ve kalsiyum akışını baskılar ve hipokampal nöronlarda eksitotoksik ölüme karşı korur. Exp Neurol. 2001;170(1):180–185.
38. Hoang BX, Levine SA, Shaw DG, Tran DM, Tran HQ, Nguyen PM, Tran HD, Hoang C, Pham PT. Bir uyarıcı modülatör olarak dimetil sülfoksit ve kanser ağrısı yönetiminde olası rolü. Inflamm Alerji İlaçHedefleri. 2010;9(4):306–312.
39. Woosley RL, Funck-Brentano C. Antiaritmin klinik farmakolojisine genel bakış mikrofon ilaçları. J Cardiol'um. 15 Ocak 1988;61(2):61A–69A.
40. Ogura T, Shuba LM, McDonald TF. Dimetil sülfoksite maruz bırakılan kobay ventriküler preparasyonlarında aksiyon potansiyelleri, iyonik akımlar ve hücre suyu. J Pharmacol Exp Ther. 1995;273(3):1273–1286.
41. Hulsmann S, Greiner C, Kohling R. Dimetil sülfoksit, in vitro kobay hipokampal dilimlerinde anoksik terminal negatifliğinin gecikmesini arttırır. Neurosci Lett. 1999,261:1–4.
42. Campbell JN, Meyer RA. Nöropatik ağrı mekanizmaları. Nöron. 2006;52(1):77-92.
43. Zimmermann M. Nöropatik ağrının patobiyolojisi. Eur J Pharmacol. 2001;429(1–3):23–37.
44. Daher JB, Tonussi CR. İndometasinin periferik anti-inflamatuar etkisi için bir spinal mekanizma. Beyin Araş. 2003;962(1–2):207–212.
45. Morris CJ. Sıçan ve farede karagenan kaynaklı pençe ödemi. Yöntemler Mol Biol. 2003;225:115–121.
46. Formanek K, Kovak W. DMSO'nun deneysel olarak oluşturulan sıçan pençe ödemi üzerindeki etkisi. DMSO Sempozyumu, Viyana , Avusturya. Saladruk, Berlin, Almanya, 1966; s. 18–26.

47. Grög P, Kovács IB. Dimetil sülfoksitin (DMSO) çeşitli deneyler üzerindeki etkisi iltihaplar. Curr Ther Res Clin Exp. 1968;10(9):486-492.
48. Panganamala RV, Sharma HM, Heikkila RE, Geer JC, Cornwell DG. Pros taglandin biyosentezinin inhibisyonunda hidroksil radikal süpürücülerinin dimetil sülfoksit, alkoller ve metionalin rolü. Prostaglandinler. 1976;11(4):599–607.
49. Spagnuolo C, Sautebin L, Galli G, Racagni G, Galli C, Mazzari S, Finesso M. Ortak karotid arterlerin ligasyonu ve dekapitasyon sonrası gerbil beyin korteksinde PGF2 alfa, tromboksan B2 ve HETE seviyeleri. Prostaglandinler. 1979;18(1):53-61.
50. Powell WS, Hammarström S, Samuelsson B, Miller WL, Sun FF, Fried J, Lin CH, Jarabak J. Sığır korpora luteası nda prostaglandin analogları ve bir reseptör arası ndaki etkileşimler. Hamsterlerde ayrışma sabitlerinin luteolitik potansiyellerle korelasyonu. Eur J Biochem. 1975;59(1):271–276.
51. Rao Özgeçmişi. Deterjanların ve dimetilsülfoksitin membran prosta glandin E1 ve F2alfa reseptörleri üzerindeki farklı etkileri. Hayat Bilimi. 1977;20(12):2013-2022.

Machine Translated by Google

52. Whittle BJ, Moncada S, Vane JR. Prostasiklin (PGI2), prostaglandin E1 ve D2'nin farklı türlerde trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Prostaglandinler. 1978;3:373–378.
53. Matthews JS, Jones RL. Prostaglandin E analogları tarafından insan trombositlerinde adenilat siklazın agregasyonunun ve inhibisyonunun güçlendirilmesi. Br J Pharmacol. 1993;108:363–369.
54. Gray SJ, Heptinstall S. Prostaglandin E2 ile siklik AMP yoluyla etki eden trombosit agregasyonunun inhibitörleri arasındaki etkileşimler. Eur J Pharmacol. 1991;194:63–70.
55. de la Torre JC. Serebral iskemi sonrası prostaglandin-tromboksan ve trombosit sistemlerinde dimetil sülfoksitin rolü. Ann NY Acad Sci. 1983;411:293–308.
56. Gorman RR, Bunting S, Miller OV. İnsan trombosit adenilat siklazının modülasyonu prostasiklin (PGX). Prostaglandinler. 1977;13(3):377–388.
57. Moncada S, Needleman P, Bunting S, Vane JR. Hamberg M, Samuelsson B. Prostaglan din endoperoksitlerden tromboksan A üreten trombosit mikrozomlarında bir enzimin tanımlanması. Doğa. 1976;261:558–560.
58. Palumbo B, Oguogho A, Fitcha P, Sinzinger H. Prostaglandin E1 tedavisi, periferik vasküler hastalıkta dolaşımdaki yapışma moleküllerini (ICAM-1, E-selektin, VCAM-1) azaltır. Vaza. 2000;29:179–185.
59. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Periferik arter tıkayıcı hastalıklar evre III ve IV'te randomize kontrollü pros taglandin E1 çalışmalarının meta-analizi. Vaza. 2004;33:137–144.

60. Takai S, Jin D, Kawashima H et al. ApoE eksikliği olan farelerde dihomo-gamma linolenik asidin anti-aterosklerotik etkileri. J Ateroskler Tromb. 2009;16:480–489.
61. Gross S, Tilly P, Hentsch D, Vonesch JL, Fabre JE. Vasküler duvar tarafından üretilen prosta glandin E2, trombosit EP3 reseptörleri yoluyla arteriyel trombozu ve aterotrombozu şiddetlendirir. J Exp Med. 2007;204:311–320.
62. Fabre JE, Nguyen M, Athirakul K et al. PGE2 için murin EP3 reseptörünün aktivasyonu, cAMP üretimini inhibe eder ve trombosit agregasyonunu destekler. J Clin Invest. 2001;107:603–610.

63. Nordlund JJ, Ackles AE, Traynor FF. Ultraviyole ışığının ve iltihaplanmanın epidermal pigment hücreleri üzerindeki proliferatif ve toksik etkileri. J Invest Dermatol. 1981;77(4):361–368.
64. Muroya M, Chang K, Uchida K, Bougaki M, Yamada Y. İnsan alveolar epitel hücre hattı A549'da proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenen sitotoksisitenin analizi. Biyobilim Trendleri. 2012;6(2):70–80.
65. Hollebeeck S, Raas T, Piront N, Schneider YJ, Toussaint O, Larondelle Y, A sırasında. Dimetil sülfoksit (DMSO), in vitro bağırsak Caco-2 hücre modelinde enflamatuar yanıtı hafifletir. Toksikol Lett. 2011;206:268–275.
66. Hasan A.Ş. Sıçanlarda dimetil sülfoksitin kolesterol ve safra asidi metabolizmasına etkisi. Proc Soc Exp Biol Med. Kasım 1987;186(2):205-210.
67. Ganote CE, Sims M, Safavi S. Dimetilsülfoksitin (DMSO) perfüze sıçan kalplerinde oksijen paradoksu üzerindeki etkileri. J Pathol'um. 1982;109:270–276.
68. Finney JW, Urschel HC, Balla GA, Yarış GJ, Jay BE, Pingree HP, Dorman HL, Mallams JT. İskemik kalbin tek başına DMSO veya hidrojen peroksit ile DMSO ile korunması. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):231–241.
69. Levett JM, Johns LM, Grina NM, Mullan BF, Kramer JF, Mullan JF. Dimetil sülfoksitin iskemik köpek miyokardındaki sistemik ve serebral hemodinamik değişkenler üzerindeki etkileri. Kritik Bakım Med. 1987;15(7):656-660.
70. Parisi A, Alfieri A, Mazzella M, Mazzella A, Scognamiglio M, Scognamiglio G, Mascolo N, Cicala C. Dimetil sülfoksitin sıçanlarda akut miyokard enfarktüsü üzerindeki koruyucu etkisi. J Cardiovasc Pharmacol. 2010; 55 (1): 106-109.
71. Shimizu S, Simon RP, Graham SH. Dimetilsülfoksit (DMSO) tedavisi, sıçanlarda kalıcı fokal serebral iskemi sonrası enfarktüs hacmini azaltır. Neurosci Lett. 1997;239:125–127.

Machine Translated by Google

72. Jacob SW, de la Torre JC. Kardiyak ve CNS hasarı'nda dimetil sülfoksitin farmakolojisi. Pharmacol Rep. 2009;61(2):225–235.
[PubMed] 73. Shlafer M, Karow AM. Dimetil sülfoksitin büyük memeli miyokardı'ndaki farmakolojik etkileri. Ann NY Acad Sci. 1975;243:110–121.
74. Shlafer M. Dimetil sülfoksitin kardiyak farmakolojisi ve iskemik veya hipoksik durumlarda organ korunması'na ilişkin varsayı'lan ilişkisi. Ann NY Acad Sci. 1983;411:170–179.

75. Spilker B. Dimetil sülfoksit üzerinde farmakolojik çalı'şmalar. Arch Int Farmakodin Terapi. 1972;200:153–167.
76. Hameroff SR, Otto CW, Kanel J, Weinstein PR, Blitt CD. Akut kardiyovasküler etkiler dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 1983;411:94-99.
77. Pace DG, Kovacs JL, Klevans LR. Dimetil sülfoksit, kı'smen tı'kanmı'ş köpek koroner damarları'nda trombosit agregasyonunu inhibe eder. Ann NY Acad Sci. 1983;411:352–356.
[PMC içermeyen makale] [PubMed] 78. Dujovny M, Rozario R, Kossovsky N, Diaz FG, Segal R. Dimetil sülfoksit, barbitüratlar ve metil prednizolonun antiplatelet etkisi. Ann NY Acad Sci. 1983;411:234–244.
79. Holtz GC, Davis RB. Dimetilsülfoksit, dimetilasetamid ve sodyum gliserofosfat ile insan trombosit agregasyonunun inhibisyonu. Proc Soc Exp Biol Med. 1972;141(1):244–248.

80. Harrison MJ, Emmons PR, Mitchell JR. Sülfidril ve enzim inhibitörlerinin in vitro trombosit agregasyonu üzerine etkisi. Tromb Diath Hemorrh. 1966;16(1):122–133.
81. Wieser PB, Zeiger MA, Fain JN. Dimetilsülfoksitin yağ hücrelerinin siklik AMP birikimi, lipoliz ve glikoz metabolizması üzerindeki etkileri. Biochem Pharmacol. 1977;26(8):775–778.

82. Saari JT. Dimetil sülfoksit ile kronik tedavi, bakı'r eksikliğ inin kardiyovasküler kusurları'na karşı koruma sağ lar. Proc Soc Exp Biol Med. 1989;190(1):121–124.
83. Rosenblum W. Trombosit agregasyonu ve vasküler reaktivasyon üzerindeki dimetil sülfoksit etkileri pial mikro sirkülasyonda. Ann NY Acad Sci. 1983;411:110–119.
84. Repine JE, Pfenninger OW, Talmage DW, Berger EM, Pettijohn DE. Dimetil sülfoksit, iyonlaştı'rı'cı radyasyon veya demir/hidrojen peroksit tarafı'ndan üretilen hidroksil radikalinin aracı'lı'k ettiğ i DNA çentiklenmesini önler. Proc Natl Acad Sci ABD. 1981;78(2):1001–1003.
85. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Dimetil sülfoksitin multidisipliner kullanı'mı': Farmakolojik, hücresel ve moleküler yönler. Biochem Pharmacol. 2003;65(7):1035-1041.

86. Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Dimetil sülfoksitin oksidatif üzerindeki etkileri insan nötrofillerinin işlevi. J Lab Clin Med. 1987;110(1):91-96.
87. Magovern GJ Jr, Bolling SF, Casale AS, Bulkley BH, Gardner TJ. Mannitolün iskemik hasarı azaltmadaki mekanizması': Hiperosmolarite mi yoksa hidroksil temizleyici mi? Dolaşı'm. 1984;70(3 Bölüm 2):I91–I95.
88. Stewart JR, Blackwell WH, Crute SL, Loughlin V, Greenfield LJ, Hess ML. Oksijen serbest radikal süpürücüler tarafı'ndan cerrahi olarak indüklenen iskemi/reperfüzyon hasarı'nı'n inhibisyonu. J Torak Kardiyovasküler Cerrahi. 1983;86(2):262–272.
89. Arroyo CM, Kramer JH, Dickens BF, Weglicki WB. Nitron DMPO ile spin yakalama yoluyla miyokardiyal iskemi/reperfüzyonda serbest radikallerin tanı'mlanması'. FEBS Lett. 1987;221(1):101–104.

90. Chambers DJ, Braimbridge MV, Hearse DJ. Serbest radikaller ve kardiyopleji. Serbest radikal süpürücüler, sı'çan miyokardı'nı'n postiskemik fonksiyonunu iyileştirir. Eur J Kardiyotoraks Cerrahisi. 1987;1(1):37-45.
91. Camici GG, Steffel J, Akhmedov A ve ark. Dimetil sülfoksit doku faktörü ekspresyonunu, trombüs oluşumunu ve vasküler düz kas hücresi aktivasyonunu inhibe eder: İ laçkaplı stentler için potansiyel bir tedavi stratejisi. Dolaşı'm. 2006;114(14)::1512–1521.

Machine Translated by Google

92. Mackman N. Hemostaz, tromboz ve vasküler gelişimde doku faktörünün rolü.
Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2004;24(6):1015-1022.
93. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Kardiyovasküler hastalıklarda doku faktörü: Moleküler
mekanizmalar ve klinik çıkarımlar. Dolaşım. 2006;113:722–731.
94. Yang T, Atack TC, Stroud DM, Zhang W, Salon L, Roden DM. Kalpteki Scn10a kanallarını bloke
etmek geçsodyum akımını azaltır ve antiaritmiktir. Çevre Res. 2012;111(3):322–332.
95. Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atriyal fibrilasyonu baskılamak için atriyal seçici
sodyum kanal blok stratejisi: Ranolazin ve propafenon. J Pharmacol Exp Ther. 2012;340(1):161–
168.
96. Yasukawa K, Miyakawa R, Yao T, Tsuneyoshi M, Utsumi H. Dekstran sodyum sülfatın neden
olduğu kolitli farelerde redoks durumunun invazif olmayan şekilde izlenmesi. Serbest Radic Res.
2009;43(5):505–513.
97. Salim A.Ş. Üseratif kolitin tekrarlayan ataklarının yönetiminde oksijen kaynaklı serbest
radikal süpürücülerin rolü: Yeni bir yaklaşım. J Lab Clin Med. 1992;119(6):710–717.
98. Auscher C, Amory N, Van der Kemp P, Delbarre A. İnsan bağırsaklarında ksantin oksidaz
aktivitesi. Histokimyasal ve radyokimyasal çalışma. Adv Exp Med Biol. 1979;122:197–201.

99. Parks D, Buckley G, Granger N. Sindirim sistemi hastalığında oksijen kaynaklı serbest
radikallerin rolü. Ameliyat. 1983;94:415-422.
100. Wood DC, Wood J. Dimetil sülfoksitin farmakolojik ve biyokimyasal değerlendirmeleri.
Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:7-19.
101. Brayton CF. Dimetil sülfoksit (DMSO): Bir inceleme. Cornell Veterineri. Ocak 1986;76(1):61–90.

102. Perlman F, Wolfe HF. yoluyla alerjenlerin nüfuz edici bir taşıyıcısı olarak dimetilsülfoksit
bozulmamış insan derisi. J Alerji. 1966;38(5):299–307.
103. Boman A, Wahlberg JE. Kobay (I) içinde 3 organik çözücünün perkütan emilimi.
Fiziksel ve kimyasal yaralanmaların cilde etkisi. Kontakt dermatit. 1989;21(1):36-45.
104. Hui X, Lamel S, Qiao P, Maibach HI. Perkütan absorpsiyonun 15 aşaması için kısmi bir model
olarak izole edilmiş insan ve hayvan stratum corneum: Dekontaminasyonun vurgulanması,
bölüm II. J Appl Toksikol. 2013;33:157–172.
105. Frosch PJ, Duncan S, Kligman AM. Deri biyometrisi. I. İnsan derisinin dimetil sülfoksite tepkisi. Br
J Dermatol. 1980;103(3):263-274.
106. Horita A, Weber LJ. Dimetil sülfoksit (DMSO) ve diğer araçlarda çözünen ilaçların cilde nüfuz etme
özelliği. Hayat Bilimi. 1964;3:1389-1395.
107. Skog E, Wahlberg JE. Dimetil sülfoksitin cilt üzerindeki etkisi. İnsan derisi üzerinde makroskobik
ve mikroskobik bir araştırma. Acta Derm Venereol. 1967;47(6):426–434.
108. Majtan J, Majtan V. Dimetil sülfoksit, insan keratinositlerinde TNF-a ile indüklenen MMP-9 üretimini
azaltır. Toksikol Çevre Sağlığı A. 2011;74(20):1319-1322.
109. Duimel-Peeters IG, Halfens RJ, Snoeckx LH ve diğerleri. Dimetil sülfoksitin topikal deri
uygulamasının yara iyileşmesi ve bir anti-inflamatuar ilaçolarak etkinliğinin sistematik bir
incelemesi. Yaralar. 2003;15(11):361–370.
110. Alberts D, Dorr RT. Vaka raporu: Mitomisin-C kaynaklı cilt ülseri için topikal DMSO
ation. Oncol Nurs Forumu. 1991;18(4):693-695.
111. Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R, Obrecht JP. Dimetil sülfoksit (DMSO) ve alfa-tokoferol ile sitotoksik
ilaca bağlı cilt ülserlerinin önlenmesi. Eur J Canc Clin Oncol. 1987;23(3):327–329.

112. Pandey S, Basheer M, Roy S, Udupa N. Yanık yarasının tedavisi için metronidazol ve
norfloksasin içeren transdermal formülasyonların geliştirilmesi ve değerlendirilmesi.
Hint J Exp Biol. 1999;37(5):450–454.
113. Raskin DJ, Sullivan KH, Rappaport NH. Yanık yara enfeksiyonunda topikal dimetil sülfoksitin rolü:
Sınırlı çalışmalarda değerlendirme. Ann NY Acad Sci. 1983;411:105-109.

Machine Translated by Google

114. Lambrechts SA, Demidova TN, Aalders MC, Hasan T, Hamblin MR. Farelerde Staphylococcus aureus ile enfekte yanık yaraları için fotodinamik tedavi. Photochem Photobiol Sci. 2005;4(7):503–509.

115. Seyb ST, Noordhoek L, Botens S, Mani MM. Hidroflorik asit yanıkları için tedavilerin etkinliğini belirlemeye yönelik bir çalışma. J Yanık Bakım Rehabilitasyon. 1995;16(3 Puan 1):253–257.

115a. Kılıncaslan H, Özbey H, OlgaçV. Dimetil sülfoksitin deneysel asit ve alkali korozif özofagus yanıklarının akut fazına etkileri. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Ekim 2013;17(19):2571–2577.

116. Skrypuch OW, Tokarewicz AC, Willis NR. Dimetil sülfoksitin bir model üzerindeki etkileri kornea alkali yaralanması. J Oftalmol olabilir. 1987;22(1):17–20.

[PMC içermeyen makale] [PubMed] 117. Erk Y, Raskin DJ, Mace M Jr, Spira M. Kollajende dimetil sülfoksit değişimi. Ann NY Acad Sci. 1983;411:364–368.

118. Mayer JH, Anido H, Badem CH, Seaber A. İntes önlenmesinde dimetil sülfoksit tinal yapışıklıklar. Arch Surg. 1965;91:920-923.

119. Huu N, Albert HM. DMSO'nun tavşanlarda yara iyileşmesi gerilme mukavemeti ölçümlerine etkisi. Ben cerrahım. 1966;32:421–424.

120. McFarlane RM, Laird JJ, Lamon R, Finlayson AJ, Johnson R. Deneysel pedikül fleplerinde nekrozu önlemek için dekstran ve DMSO'nun değerlendirilmesi. Plast Rekonstrüktif Cerrahi 1968;41(1):64-70.

121. GençVL, Boswell CB, Centeno RF, Watson ME. DMSO: Plastik yüzeylerde uygulamalar gery. Esthet Surg J. 2005;25(2):201–209.

122. Kligman AM. Dimetil sülfoksitin (DMSO) topikal farmakolojisi ve toksikolojisi. Bölüm 1. JAMA. 1965;193:551-554.

123. Kligman AM. Dimetil sülfoksitin (DMSO) topikal farmakolojisi ve toksikolojisi. Bölüm 2. JAMA. 1965;193:796-804.

124. Marangoz RJ, Melek MF, Morgan RF. Dimetil sülfoksit, birincil olarak iskemik ada cilt fleplerinin sağ kalımını arttırır. Otolaryngol Baş Boyun Cerrahisi Şubat 1994;110(2):228–231.

125. Leite MT, Gomes HC, Percário S, Russo CR, Ferreira LM. Sıçandaki rastgele bir deri flepinde nikotinin zararlı etkisine bir blok olarak dimetil sülfoksit. Plast Rekonstrüktif Cerrahi 2007;120(7):1819–1822.

126. de la Torre JC, Rowed DW. DMSO: Yeni bir solunum uyarıcısı mı? J Clin Pharmacol. 1974;14(7):345–353.

127. de la Torre JC, Kawanaga HM, Johnson CM, Goode DJ, Kajihara K, Mullan S. Merkezi sinir sistemi travması nda dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 1975;243:362–389.

128. Şairler CF, Darraj S, Bohnhorst B. Doxapram'ın erken doğmuş bebeklerde apne, bradikar dia ve hipoksemi atakları üzerindeki etkisi. Biol Yenidoğan. 1999;76(4):207–213.

129. Wheeldon PJ, Perry AW. Barbitürat zehirlenmesinin tedavisinde etamivanın kullanımı. Can Med Doç. J. 1963;89:20–22.

130. Klein HA. Erişkin solunum sıkıntısı sendromunda dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 1983;411:389–390.

131. Leff JA, Oppegard MA, McCarty EC, Wilke CP, Shanley PF, Day CE, Ahmed NK, Patton LM, Repine JE. Dimetil sülfoksit, akciğer nötrofil sekestrasyonunu ve akciğer sızıntısını azaltır. J Lab Clin Med. 1992;120(2):282–289.

132. Greiner C, Schmidinger A, Hülsmann S, Moskopp D, Wölfer J, Köhling R, Speckmann EJ, Wassmann H. Nimodipin ve dimetil sülfoksitin beyin dilimlerinde hipoksik ve iskemik hasara karşı akut koruyucu etkisi. Beyin Araş. 2000;887(2):316-322.

132a. Boybeyi O, Bakar B, Aslan MK, Atasoy P, Kısa U, Soyer T. Deneysel künt torasik travmada pulmoner kontüzyonda dimetil sülfoksit ve deksametazonun değerlendirilmesi. Toraks Kardiyovasküler Cerrahi 12 Ağustos 2013; Baskıdan önce Epub.

Machine Translated by Google

133. Huang J, Klionsky DJ. Otofaji ve insan hastalığı. Hücre döngüsü. 2007;6(15):1837–1849.
134. Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. Yaşlanmada otofajinin rolü: Kalorik kısıtlamanın yaşlanma karşıtı mekanizması ndaki temel kısmı. Ann NY Acad Sci. 2007;1114:69–78 [Epub 2007].
135. Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Otofagozomların ilginçhayatı. Int J Mol bilim 2012;13(3):3618–3635.
136. Dong Y, Undyala VV, Gottlieb RA, Mentzer RM Jr, Przyklenk K. Otofaji: Tanım, moleküler mekanizma ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı nda potansiyel rol. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010;15(3):220–230.
137. Shen HM, Codogno P. Otofaji, nekrotik hücrenin baskılanması yoluyla bir hayatta kalma gücüdür ölüm. Exp Cell Res. 2012;318(11)::1304–1308.
138. Sonali N, Tripathi M, Sagar R, Velpandian T, Subbiah V. Alzheimer hastaları nda riv astigmin monoterapisi ve kombinasyon tedavisinin klinik etkinliği. CNS Neurosci Ther. 2013;19:91–97.

139. Horiguchi M, Koyanagi S, Okamoto A, Suzuki SO, Matsunaga N, Ohdo S. Stresle düzenlenen transkripsiyon faktörü ATF4, INK4a/ARF hücre yaşlanma faktörlerinin ekspresyonunu baskılayarak neoplastik dönüşümü destekler. Canc Res. 2012;72(2):395–401.

140. Formanek K, Suckert R. DMSO'nun idrar söktürücü etkileri. DMSO Sempozyumu, Viyana , Avusturya. Saladruck, Berlin, Almanya, 1966; s. 21–24.
141. Waller FT, Tanabe CT, Paxton HD. Yüksek kafa içi basıncını n tedavisi dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 1983;411:286-292.
142. Marshall LF, Kamp PE, Bowers SA. İntrakraniyal hipertansiyon tedavisi için dimetil sülfoksit: Bir ön deneme. Nöroşirürji. 1984;14(6):659-663.
143. Karaca M, Bilgin UY, Akar M, de la Torre JC. Dimetil sülfoksit, kapalı kafa travması ndan sonra ICP'yi düşürür. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40(1):113–114.
144. Sams WM Jr, Carroll NV. Dimetil sülfoksitin kolinesteraz inhibitör özelliği. Doğa. 1966;212(5060):405.
145. Cherki-Vakil R, Meiri H. DMSO'nun kurbağa sinir-kas kavşağı nda sinaptik sonrası etkileri. Beyin Araş. 1991;566(1–2):329–332.
146. Plummer JM, Greenberg MJ, Lehman HK, Watts JA. Yumuşakça ve omurgalı asetilkolinesterazı n dimet ilsülfoksiti ile rekabetçi inhibisyon. Biochem Pharmacol. 1983;32(1):151–158.

147. Stoughton RB, Fritsch W. Dimetil sülfoksitin (DMSO) insan perkütası üzerindeki etkisi neus absorpsiyon. Arch Derm. 1964;90:512–517.
148. Stoughton RB. İnsan stratum corneum'da hekzaklorofen birikimi, dimetilasetamid ve dimetil sülfoksit ve metilen eter ile zenginleştirme. Arch Derm. 1966;94:646–648.

149. Katz R, Hood RW. Sürünen erüpsiyon için topikal tiyabendazol. Arch Derm. 1966;94:643–645.

150. Smith QT, Allison DJ. Topikal olarak uygulanan estradiol-17ß benzoatın uterotrofik etkisi. Acta Derm Venereol. 1967;47:435–439.
151. Tjan Kimliği, Gunberg DL. Olgunlaşmamış dişi sıçanda dimetil sülfoksit içinde çözülmüş iki steroidin perkütan emilimi. NY Acad Sci. 1967;141:406–413.
152. Balakin KV, Ivanenkov YA, Skorenko AV, Nikolsky YV, Savchuk NP, Ivashchenko AA. Biyolojik tarama için organik bileşiklerin DMSO çözünürlüğünün silico tahmini. J Biyomol Ekranı . 2004;9(1):22–31.
153. Douwes RA, van der Kolk JH. Atlarda dimetil sülfoksit (DMSO): Bir literatür gözden geçirmek. Veterinerlik Dergisi. 1998;123(3):74-80.
154. Levesque F. DMSO'nun atlarda açık yaralar üzerindeki etkileri. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):490-492.

Machine Translated by Google

155. Kelmer G, Doherty TJ, Elliott S, Saxton A, Fry MM, Andrews FM. Atlarda endotoksine verilen ilk yanıt üzerindeki dimetil sülfoksit etkilerinin değerlendirilmesi. At Veterineri J. 2008;40(4):358-363.
156. Smith G, Bertone AL, Kaeding C, Simmons EJ, Apostoles S. Topikal olarak uygulanan dimetil sülfoksit jelin atlarda endotoksin kaynaklı sinovit üzerindeki anti-inflamatuar etkileri. J Vet Res. 1998;59(9):1149–1152.
157. Ball MA, Rebhun WC, Gaarder JE, Patten V. Dokuz atta keratomikoz tedavisi için itrakonazol-dimetil sülfoksit merheminin değerlendirilmesi. J Am Vet Med Doç 1997;211(2):199–203.
158. RP'yi bilir. Küçük hayvan uygulamalarında DMSO ile klinik deneyim. Ann NY Acad bilim 1967;141(1):478–483.
159. Dziezyc J, Millichamp NJ, Rohde BH, Baker JS, Chiou GC. Köpeklerde lens kaynaklı üveit modelinde lipoksijenaz inhibitörlerinin etkileri. J Vet Res. 1989;50(11):1877–1882.
160. Spyridakis L, Brown S, Barsanti J, Hardie EM, Carlton B. Bir köpekte amiloidoz: Dimetilsülfoksit ile tedavi. J Am Vet Med Doç 1986;189(6):690-691.
161. Marin-Padilla M. Dimetil sülfoksitin neden olduğu mezodermal değişiklikler. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;122(3):717–720.
162. Caujolle F, Caujolle D, Cros S, Calvet M, Tollon Y. Dimetil sülfoksit ve dietil sülfoksitin teratojenik gücü. CR Acad Sci Paris. 1965;260:327–330.
163. Rubin LF, Mattis PA. Köpeklerde oral uygulama sırasında dimetil sülfoksit lens değişiklikleri tion. Bilim. 1966;153:83-84.
164. Sızıntı CD'si. Dimetil sülfoksit. Bilim. 1966;152:1646-1649.
165. Noel PR, Barnett KC, Davies RE ve diğerleri. için dimetil sülfoksitin (DMSO) toksisitesi köpek, domuz, sıçan ve tavşan. Toksikoloji. 1975;3(2):143–169.
166. de la Torre JC, Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R. Rhesus maymunlarında intravenöz dimetil sülfoksitin subakut toksisitesi. J Toksikol Çevre Sağlığı. 1981;7(1):49-57.
167. Brobyn RD. Dimetil sülfoksitin insan toksikolojisi. Ann NY Acad Sci. 1975;243:497–506.
168. Gautam M, Prasoon P, Kumar R, Singh A, Shrimal P, Ray SB. Dimetilsülfoksitin doğrudan yara içine uygulanması, sıçanlarda akut ağrıyı hafifletir. Int Wound J. 21 Nisan 2014; Baskıdan önce Epub.

Machine Translated by Google

3 DMSO Klinik Farmakoloji

HASTALIKTA DMSO

Dimetil sülfoksit (DMSO) ilk olarak 1866'da Rus bilim adamı Alexander Zaytsev tarafından sentezlenmiş olmasına rağmen, 1964'ten başlayarak Jacob ve arkadaşları tarafından farmakoterapötik özelliklerinin keşfedilmesi bir yüzyıl daha aldı. DMSO'nun farmakoterapötik aktivitelerini keşfetmek, Keskin bir gözlem, formüle edilen hipotez, test etme ve sonuçdahil olmak üzere bilimin ne kadar iyi çalıştığı.

Bir cerrah olan ve o sırada Oregon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Organ Nakli Programının başkanı olan Stanley Jacob, DMSO'nun donmuş organların korunmasında sergilediği kriyo koruyucu özelliklerin yanısıra, topikal uygulamasının hızla nüfuz ettiğini gözlemlemişti. cilde zarar vermeden, uygulamadan sonra saniyeler içinde ağızda garnitür tadı ile sonuçlanır. Bu şüpheli neden-sonuç reaksiyonunun ilgisini çeken Jacob ve meslektaşları 1 bu basit molekülün başka neler yapabileceğini bulmak için bir araştırma yolculuğuna başladılar ve bunu yaparken dünya çapında 45.000'den fazla bilimsel yayınla sonuçlanacak bir yayın patlaması başlattılar. bu güne kadar büyümeye devam eden makaleler.

DMSO'nun bu bölümde tartışılan klinik hastalıklar için farmakoterapötik bir ajan olarak kullanımı, bazı durumlarda, bir dizi tıbbi durumda güvenilirliği ve etkinliğine dair tutarlı kanıtlara rağmen klinik olarak tam anlamıyla kullanılmamıştır. Bu derlemenin, okuyucunun bu basit molekülün olağandışı özelliklerini daha iyi anlaması na ve DMSO'nun tarihi boyunca ortaya çıkan ve ya içerik olarak anekdot olan ya da bilimsel kanıtlarla desteklenmeyen hem temelsiz olumsuz kavramları hem de olumlu beklentileri ortadan kaldırmasına yardımcı olması umulmaktadır. .

DMSO kullanımını karakterize eden kullanışlı özelliklerden bazıları şunlardır:

1. İntravenöz, oral, topikal veya intravezikal olarak uygulanabilir.2,3
2. Seçilen diğer bileşiklerle birleştirildiğinde, doku penetrasyonunu artırabilir, farmakolojik aktivitelerini sinerjistik olarak artırabilir ve dozlarını düşürerek toksisitelerini azaltabilir.4
3. Çok çeşitli konsantrasyonlarda ve uygulama yollarında nispeten toksik değildir.5

Machine Translated by Google

AĞRI

Ağrı, esasen, iltihaplı veya hasarlı dokulara yanıt olarak ortaya çıkan, hoş olmayan bir algısal süreçtir.6 Ağrı, hem nöronal hem de nöronal olmayan dokulardaki hasar ve/veya inflamasyon dahil olmak üzere endojen stres faktörlerinden veya üretilebilen ekzoj stresten algılanabilir. psikososyal faktörler tarafından. Fiziksel ağrı hissi ve ıstırap, klinik değerlendirme için faydalı parametreler sağlamak için her zaman kesin bir şekilde olmasa da ölçülebilir. Tehlikeli dokuya zarar veren ağrı genellikle iskelet kasından ve eklemlerden ve daha az sıklıkla içorganlardan gelişir ve bu organlar ciddi şekilde hasar görmüş veya hastalıklı olsa bile neredeyse hiçbir zaman karaciğer veya akciğerden kaynaklanmaz.7 Bu organlarda ağrı duyusunun olmaması nın olası açıklaması şu şekildedir: nosiseptif sinyallerin beyne iletilmesi için bir duyusal sinir ağından yoksundurlar.8 Benzer şekilde, bağırsak ve idrar yolu gibi iç organlar, iskemik doku hasarı veya iltihabının (örneğin, Crohn hastalığı veya sistit) ardından ağrıya neden olabilir, ancak bu ağrı türü kas-iskelet veya eklem ağrıları kadar yaygın değildir.9

İnsanlarda periferik sinir stimülasyonu, ağrıya hizmet eden iki afferent lif grubunun katılımını göstermiştir.10 Daha yüksek iletim hızları nedeniyle, A-δ (gama) ağrı grubunun ince miyelinli lifleri, aktive oldukları nda, keskin veya keskin olarak yorumlanan hızlı, sığ ağrıyı uyandırır. iğneleme,11 oysa yavaş miyelinsiz C-liflerindeki aktivite, daha güçlü yoğunluklara sahip uyaranlara yanıt verir ve spesifik olmayan bir alandaki yavaş, ancak daha derin ve yaygın ağrıyı açıklar, genellikle yanma hissi olarak karakterize edilir.12 Tekli şoklara yanıt olarak, A-δ ağrısı, C-fiber ağrısından daha şiddetlidir.
Ancak, kronik ağrının temeli olan stimülasyon tekrarlayıcı olduğunda C lifi ağrısı daha şiddetlidir.13 Nöropatik ağrıda hissedilen ıstırabın altında güçlü C lifi ağrısının yattığı düşünülmektedir14,15 (bkz. Bölüm 2).

İnsanlarda ağrı hissi ile ilgili yüksek subjektiflik nedeniyle, ağrı algısı zamanla ve hatta bir tedavi sırası nda değişebileceğinden, ağrı kesici ilaçların ve hatta farmakolojik olmayan müdahalelerin değerlendirilmesinin ağrı hissini azaltmanın etkinliği açısından ölçülmesi zor olabilir. gün.16

Örneğin, kronik nöropatik ağrının karmaşık bir patofizyolojisi vardır ve tedavisi zordur.17 Ağrının hafifletilmesini değerlendiren klinik ölçümler, hastanın test edilen analjeziğin en önemli değerlendiricisi olduğu hasta tarafından bildirilen sonuçları içerir.18 Bu, büyük bir sorun teşkil edebilir. Geliri onu milyar dolarlık bir endüstri olarak sınıflandıran pazar için kuralcı bir analjezik onaylamadan önce bu tür kanıtların esasını gözden geçirmesi gereken düzenleyici kurumlar kadar klinisyen ve hasta için de önyargı içerir.

Klinik çalışmaların değerlendirmelerinde ağrı kesici ilaçlarla ilgili ikinci sorun, analjeziklerin olağandışı bir şekilde tek bir ağrı derecesi ile değerlendirilmesidir.19 Bu yaklaşım, bir analjeziğin gerçek farmakolojik etkisini plasebonunkiyle sorgulayan çelişkili ve kafa karıştırıcı sonuçlar vermiştir. etkisi veya nocebo etkisi. Plasebo etkisi, hastalara bilmeden, ağrı giderici bir tedavi olarak sahte veya aktif olmayan bir bileşen verildiğinde görülen iyileşmeyi tanımlar; bu, hastaların genellikle yaptığı gibi, ağrıları nı hafifleteceğine inandıkları dır.20 Bu, kalan çok gerçek bir fizyolojik etkidir. bilimsel bir gizem ama yine de geçerli bir yanıt. Nosebo etkisi tam tersidir: hastalar güçlü bir analjeziğin bile ağrıları nı daha da kötüleştireceğine inanırlar ve çoğu zaman öyledir.21

Machine Translated by Google

Etkinliğin analjezik özelliklerinin ölçülmesindeki bu bilimsel nesnellik eksikliği nedeniyle, tedavilerin (1) ağrı semptomlarının kalitesi, (2) iyileştirilmiş anatomik veya fizyolojik işlevsellik ve (3) hastanın genel refahı üzerindeki etkisinden elde edilen bilgiler. hasta, belirli bir ağrı şikayeti için belirli bir analjeziğin yararlı bir ağrı kesici olduğuna dair kanıt gösterip göstermediğinin geçerliliğini ve güvenini artırabilir.
Analjezik etkinliği, QFW değerlerini, ağrıyı hafifletme kalitesi (Q), anatomik-fizyolojik işlevi (F) ve genel iyilik halini (W) öznel olarak geri yükleme veya önemli ölçüde iyileştirme için bu üçlü lavuzu kullanma kriterlerini arayacağız. tedaviden sonra hasta tarafından ifade edilir.

Bu nedenle, DMSO'nun ağrı üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için birbirini tamamlayan iki öznel ve bir nesnel değer, daha önce bir ilacın ağrıyı hafifletmek için tamamen öznel bir değerlendirmesi olarak kabul edilen şeye bir doğruluk ve güven düzeyi ekler.

Oral nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve siklooksijenaz-2-osteoartrit ağrısının tedavisi için sıklıkla seçici (COX-2) inhibitörleri önerilir. Bununla birlikte, ciddi gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemik advers olaylar, oral NSAID'ler ve COX-2 inhibitörleri ile ilişkilidir ve bu nedenle onların yararlılığını sınırlar.

Bu nedenlerden dolayı, birçok klinisyen hastaları çeşitli ağrılı ağrılarla tedavi etmektedir. bozukluklar, daha iyi bir güvenlik payı ile diğer olası çözümlere yöneldi.
Ağrı ilkel ve bariz bir şekilde hoş olmayan bir duyum olduğu için, genellikle bir tehlike uyarı sinyali olarak kabul edilir. Bu hoş olmayan veya rahatsız edici his, vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanır. Ağrı, doğası gereği oldukça öznel olduğundan, tıbbi yardım ararken hastaların tarif ettiği en yaygın şikayet olması na rağmen, klinik olarak tedavi edilmesi genellikle zordur. Spesifik ağrı duyumları yanma, iğne batma, batma, sızlama ve ağrı olarak tanımlanmıştır.11

DMSO'nun klinik potansiyeli ilk keşfedildiğinde,1 topikal uygulaması kas-iskelet ağrısının giderilmesi için tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.
DMSO ve aspirin, diğer şeylerin yanısıra ağrı ve iltihabı düzenleyen hücrelerdeki açma-kapama anahtarını kontrol ederek belirli prosta bezlerinin üretimini bloke ederek benzer şekilde çalışır. Aspirinin hafif inflamasyonu ve ağrıyı durdurmasının nedeni muhtemelen budur. Bununla birlikte DMSO, aspirinden bir adım daha ileri gider, çünkü sadece prostaglandin E2 gibi ağrı ve iltihaplanmaya neden olabilen prostaglandinleri bloke etmez.
(PGE2),22 fakat aynı zamanda topikal veya dahili olarak uygulandığında ağrı liflerinin iletimini de durdurur veya yavaşlatır.23 PGE2 , klasik inflamasyon belirtilerine yol açan tüm süreçlerde yer aldığı için özellikle ilgi çekicidir: kızarıklık, şişme ve acı .24
Ayrıca, aspirinden farklı olarak DMSO, aspi rin'in terapötik dozlarda peptik ülserlere veya gastrointestinal sistem tahrişine neden olabileceği mide veya bağırsaklar için toksik olarak kabul edilmez.25
DMSO'nun, düşük konsantrasyonlarda (%5-%7 v/v) bile doğrudan bir duyu sinirine uygulandığında C-liflerinin iletimini engellediği bulunmuştur.23 %9.23 DMSO uygulaması bir sinir üzerinde devam ettiğinde, büyük C liflerini bloke etmenin yanısıra, A-δ (delta) gibi küçük ağrı liflerini ve zararlı uyaran tepkisiyle ilişkili olanlar gibi duyu reseptörlerini de bloke eder.26 Bu eylem, DMSO'nun tekrarlanan uygulamasının, ilk uygulamadan 4-7 gün sonra çok az yanıt vermesinden veya hiç yanıt vermemesinden 4-7 gün sonra kas-iskelet ağrısı bozuklukları üzerinde dramatik etkiler göstermesine neden olur.27

Machine Translated by Google

DMSO'nun kas-iskelet ağrısı için kullanımıyla ilgili erken bir çalışma, akut kalsifiye supraspinatus bursiti ile başvuran altı hasta üzerindeydi; bu, genellikle rotator manşetteki tendonlarda kalsiyum hidroksiapatit birikmesine bağlı ağrılı bir durumdu.28 Altı hastanın tümü, ağrı süreleri 2 gün ile 4 hafta arasında değişen geleneksel tedavilere dirençliydi. %70'lik bir konsantrasyonda bir veya birkaçtopikal DMSO uygulaması nı takiben, altı hastanın tümünde dramatik semptomatik rahatlama meydana geldi.28 Bu rahatlama, ağrının azalması, etkilenen eklemin hareket açıklığında hareketliliğinde iyileşme ve tedaviden hasta memnuniyetinden oluşuyordu. sonuçlar engellilikte önemli bir azalma olduğunu gösterdi.28

DMSO'nun etkililiği için değerlendirme kriterleri olarak daha önce tartışılan QFW değerlerini kullanarak, DMSO tedavisinin semptomların kalitesini, artan mobilite ile ekstremitelerin ve eklemlerin anatomik işleyişini ve hastanın genel refahını iyileştirdiği sonucuna güven vardır. . Lokal cilt tahrişi ve nefeste karakteristik istiridye benzeri koku, Lockie ve Norcross28 tarafından yapılan çalışmada gözlemlenen tek yan etkiydi. Lockie ve Norcross tarafından yapılan bu erken çalışmada,28 100'den fazla hasta topikal DMSO ile tedavi edildi, genellikle dejeneratif artrit, romatoid artrit, değişen derecelerde akutluk ve şiddette periartrit ve profesyonel futbol tarafından sürdürülen kas travması nı takiben çeşitli kas-iskelet şikayetleri gibi durumlar için kalsifiye supraspinatus bursiti ile tedavi edilenlerle benzer sonuçlarla Bu çalışmada, %10 gliserin ilavesi olan %70 DMSO'yu tolere edemeyen hastaların, meydana geldiğinde cilt tahrişini önlediği veya azalttığı görülmüştür.28 Lockie ve Norcross28 çalışması, DMSO'yu değerlendirmek için altın standart haline geldi. vücut ekstremitelerinin sınırlı hareketliliğine neden olan diğer kas-iskelet ve eklem ağrıları.

DMSO'nun kas-iskelet sistemi ağrı bozukluklarındaki aktivitesi üzerine birkaçek erken çalışma bildirilmiştir. Blumenthal ve Fuchs29, açıklanmayan dozlar kullanılarak topikal DMSO ile birkaçgün veya aylarca tedavi edilen, kas-iskelet sistemi burkulmaları veya göğüs, sırt, pelvis ve ekstremite yaralanmaları olan, yaşları 17 ile 89 arasında değişen 122 hasta bildirmiştir. Bu yazarlar, DMSO verilen hastaların %74'ünün, özellikle ağrı kronik değil de akut ise tedaviye mükemmel-iyi yanıt verdiğini ve hastaların %24'ünün semptomlarda hiçbir iyileşme göstermediğini bildirdi.29 Bu çalışma QFC değerleri ve diğerlerini sağlayamadı. tedavi süreleri, dozlar ve değerlendirme şeklini içeren önemli bilgiler ve bu nedenle doğası gereği daha anekdot olarak kabul edilebilir.

DMSO, lateral epikondilit (tenisçi dirseği) ve humeroskapular ağrı için sulu bir solüsyon yerine jel formunda kullanılmıştır. Plasebo kontrollü bir çift kör çalışmada, 157 hasta ya 2 hafta boyunca günde üçkez %10 DMSO jeli ya da aktif olmayan jel eksipiyanı nı aldı.30 Tedavi, akut semptom ve ağrı başlangıcından 72 saat sonra ve mobilitenin başlaması ndan sonra başladı. eklemler, plasebo jel alıcılarına kıyasla DMSO ile 3, 7 ve 14 günlük tedaviden sonra gözlendi. Plasebo jel ile tedavi edilen 77 DMSO hastası nı n 8'inde ve 80 hastanın 3'ünde hafif istenmeyen olaylar görülmüştür.30

Romatoid artrit, osteoartrit, tenosinovit ve diğer eklem rahatsızlıklarında DMSO'nun analjezik potansiyelini araştıran ilk çalışmalardan biri 1967'de Japonya'dan geldi.31 Bu araştırmacılar 318 hasta üzerinde 3 gün boyunca topikal olarak %50 sulu DMSO solüsyonu kullandığını ve DMSO'yu rapor ettiğini bildirdi. önemli ölçüde rahatlamış eklem

Machine Translated by Google

14 gün sonra, spontan ağrı, basınçta hassasiyet, harekette ağrı, lokal ısı, kavrama kuvveti, eklem çevresi ve eklem hareket açıklığı gibi eklem belirti ve bulguları nı içeren çeşitli testler kullanılarak ağrı değerlendirildiğinde.31 DMSO'nun kavrama gücünü iyileştirdiği, ağrıyı azalttığı ve eklem hareket aralığını arttırdığı, ancak plaseboya kıyasla eklem şişmesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varıldı. DMSO kısa süreli durumlarda daha etkili görünüyordu. Tek olumsuz yan etki, son DMSO uygulamasından sonra kaybolan derinin geçici lokal tahrişiydi.31

Topikal DMSO'nun artrit ve muskuloskel etal bozukluklarda analjezik etkisine ilişkin raporlar bilinir hale geldikçe, diğer araştırmacılar yüzey dokusu hasarı için topikal DMSO kullanma olasılığını araştırdılar. Bu raporlardan biri torakotomi sonrası kesi ağrısını incelemiştir.32 DMSO (%60 konsantrasyonlar) her iki tarafta 10 inçuzanan kapalı yara kesisine doğrudan uygulandı. Daha sonra cilt 10 dakika kurumaya bırakıldı ve steril bir pansuman uygulandı. Altı saat sonra pansuman çıkarıldı ve aynı DMSO miktarı ve konsantrasyonu yeniden uygulandı. Uygulamalar 3 gün boyunca 6 saatte bir tekrarlandı. Daha sonra, 4 ila 6 gün arası nda, iyileşen yaraya %70 DMSO uygulandı ve tedavi edilen hastalar bir grup olarak hem yatak içinde hem de yatak dışında daha rahat hareket edebildiler, kol ve omuzda erken harekete devam edebildiler. ve genel olarak DMSO ile tedavi edilmeyen hastalara göre daha hızlı ve daha az komplike bir postoperatif seyrin tadını çıkarmak için.32 Ayrıca, tedavi edilen hastalarda bulantı, kusma, ileus, ve kabızlık. Günlük DMSO tedavilerini sağlayan araştırmacılar, cerrahlar ve hemşireler, DMSO'nun olağan postoperatif torakotomi ağrısını hafifletmedeki görünür etkinliğinden etkilendiler.32

Ağrılı füniküler otitli hastalar, DMSO'nun işitsel meatusa ve komşu dış kulağa damlayan ıslak pamuk uçlu bir aplikatör kullanılarak DMSO uygulanarak %90'lık topikal DMSO ile tedavi edildi.33 Hastalar, ciddi vakalarda günde bir veya iki kez tedavi edildi. 28 vakada semptomların tamamen gerilemesi ile mükemmel ve dramatik sonuçlar elde edildi ve 52 vakada belirgin iyileşme gözlendi, 22 vaka ise düzelmedi. DMSO ile tedavi edilen hastaların çoğu kortizon ve antibiyotik kremlere dirençliydi. DMSO içinde çözülmüş tetrasiklin ve eritromisin gibi antibiyotikler uygulandığında belirgin şekilde daha uzun süreli bir etki elde edilebilir.33

Rotator manşet ve tendinit ağrısı için topikal DMSO kullanan tüm çalışmalar olumlu sonuçlar göstermedi. Medial veya lateral epikondilit (tenisçi dirseği) veya rotator manşet tendiniti ile başvuran 102 hastayı kapsayan bir yıllık bir çalışmada, DMSO'nun topikal uygulamaları ile tedavi edildi. Yararlı etkiler, ağrı, hassasiyet veya şişlikteki iyileşme ve hareket açıklığındaki artış açısı ndan değerlendirildi.
Topikal %70 DMSO sulu solüsyonu ile tedavi edilen kırk hasta, %5 DMSO sulu plasebo solüsyonu alan hastalara göre ilaçtan daha fazla fayda bildirmedi.34

1976'da Freeman35 tarafından otolojik koşullarda DMSO'nun gözden geçirilmesi, kendisinin literatürün kapsamlı bir incelemesinin, ilacın topikal uygulaması nın yararlı olduğuna dair hiçbir kanıt ortaya koymadığını iddia etti ve DMSO'nun ototoksik olmaması na rağmen, otolojik enfeksiyonları olan hastalar üzerinde yapılan çift kör çalışmaların gösterdiği sonucuna vardı. %90 DMSO

Machine Translated by Google

Harici işitsel kanal içinde uygulanan herhangi bir anti-inflamatuar, antibakteriyel veya analjezik özelliği yoktu ve karışık preparatlar kullanıldığında diğer ilaçların etkisini güçlendirdiğine dair hiçbir kanıt yoktu. Bu sonucu desteklemek için, Freeman35 incelemesinde 11 referansa atıfta bulundu ve bunların çoğu aslında Freeman'ın35 elde ettiği ve DMSO tarafından aktivite eksikliğini gösteren ancak bir kez bile atıfta bulunulmayan "birçok çift kör çalışmaya" atıfta bulunan tersi sonucu destekledi. bu raporlardan veya referanslardan herhangi biri.

İlkesini desteklemek için herhangi bir rapora atıfta bulunmayı başaramayan bu tür kalitesiz ve bilimsel olarak tembel sonuçlar, gizemli ve bazen destekçilerinin coşkulu abartısının örtüsü, birçok kanıtın güvenilirliğini sorgulayacak derecede katlanarak büyüdüğünden, DMSO'yu yıllarca rahatsız edecektir. Bu molekülün çeşitli model ve sistemler üzerindeki eylemleri için pozitif veya negatif bulgular gösteren hem temel hem de klinik temelli ve iyi performans gösteren deneyler.

Eskiden refleks sempatik distrofi ve nedensellik olarak bilinen kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS), hasarın ciddiyeti ile orantılı olmayan yoğun nöropatik ağrı ile karakterize kronik sistemik bir hastalıktır.36 CRPS, hafif bir doku travmasından bile ve yaptığında, tipik olarak ekstremitenin şişmesi ve şiddetli ağrısı ve dramatik renk ve sıcaklık cilt değişiklikleri ile karakterizedir.37 CRPS'yi teşhis edebilecek spesifik bir test yoktur ve tanı genellikle aşağıdakilerin dışlanmasıyla konulur. benzer ağrı durumları.

CRPS iki tipe ayrılır: Kanıtlanabilir sinir lezyonları olmayan CRPS-1 ve ağrının genellikle nöropatik ve tip 1'den daha şiddetli olduğu ve sinir hasarı kanıtının mevcut olduğu eskiden causalgia olarak bilinen CRPS-2.38

CRPS'nin spesifik nedeni kesin olarak bilinmemektedir, ancak periferik veya merkezi sinir sistemindeki (CNS) işlev bozukluğu veya hasar, travma veya ameliyattan sonra bir sinir yaralanmasını takip edebilir.39

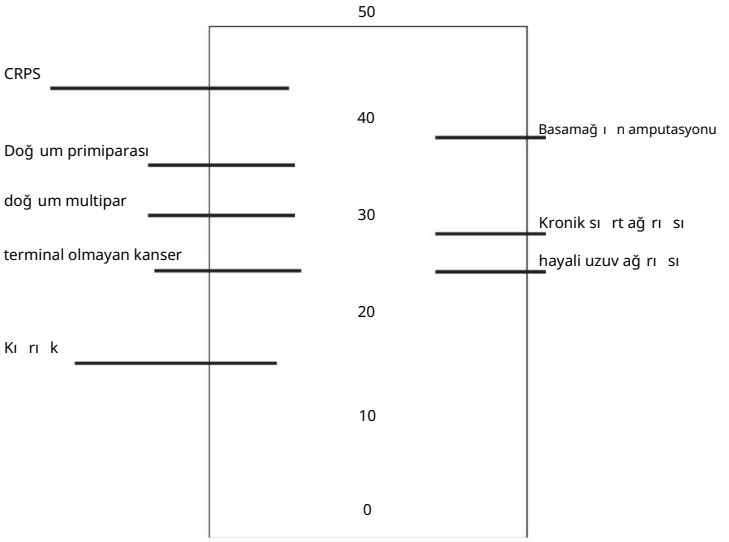
Başka bir teori, CRPS'ye, TNF-alfa, interlökinler 1β, 2, 6, 8 gibi proin enflamatuar aracıları içeren ciltte görülen değişikliklere (kızarıklık, sıcaklık, şişme ve ağrı) yol açan bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı dır. C-reaktif protein,40-42 ve ayrıca P maddesi ve bradikinin de dahil olmak üzere artan sistemik proinflamatuar nöropeptit seviyeleri.43 Diğer bulgular, periferik sinir hasarının klinik belirtileri olmadığında, travma sonrası fokal CRPS-1'in yine de aşağıdakilerle ilişkili olduğunu göstermektedir. etkilenen bölgede önemli ölçüde C-lifleri ve A-δ lifleri kaybı.44

Genellikle ameliyat, basit kırıklar, ezilme yaralanmaları ve burkulmaları takiben yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde (Bruehl) yılda yaklaşık 50.000 yeni CRPS vakasının meydana geldiği tahmin edilmektedir.38 Bir uzuv etkilendiğinde, güçkaybı ve azalan aktif hareket açıklığı bireyi devre dışı bırakarak sürekli yoğun ağrı ve psikolojik strese neden olur. Aslında, CRPS'de ağrı o kadar yoğun olabilir ki, McGill ağrı ölçeğinde en yüksek puanı alan (olası 50 üzerinden 42) ve en ağrılı sendrom veya hastalık olarak tanımlanmanın talihsiz onuruna sahiptir. bir rakamın kesilmesi ve doğum (bkz. Şekil 3.1).

Yayınlanan birçok randomize kontrollü çalışmadan sonra klinik bir fikir birliği yoktur. CRPS'nin nasıl tedavi edileceği veya yönetileceği hakkında.45

Patofizyolojik olarak, CRPS gelişiminde serbest radikallerin oksidatif hasarı suçlanmıştır.46 Ayrıca zamanla artan ağrı hissi,

Machine Translated by Google



ŞEKİL 3.1 McGill Ağrı İndeksi, hastalarda ağrı algısını 0 ila 50 arasında karşılaştırmak ve analjezik etkinlik için bir kılavuz sağlamak için klinik olarak kullanılan öznel bir ölçüdür. CRPS, insanlar tarafından hissedilen en yüksek ağrı hissi olan 50 puana yakındır. CRPS tedavisinde en az zarar veren ve iyi etkinlik sağlayan analjezik DMSO olarak rapor edilmiştir. (Quisel, A. ve diğerleri, J. Fam. Pract., 54(7), 599, 2005'ten.)

ayrıca sargı denir ve CNS sensitizasyonu, CRPS'nin ortaya çıkmasında rol oynadığı bildirilen önemli nörolojik süreçlerdir.47 Bu bağlamda, yüksek CNS glutamat seviyelerinin, sarmayı ve CNS sensitizasyonunu desteklediği belirtmek ilginçtir.47

Ek olarak, N-metil-d aspartat (NMDA) reseptörlerinin periferik sinirlerde lokalize olduğunu ve CRPS'yi takiben aktive gibi göründüğünü gösteren deneysel kanıtlar vardır.48 Ayrıca, NMDA reseptörünün CNS'de önemli bir ilişkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. CRPS'yi içeren duyarlılaştırma süreci.49 Bu bulgu, CRPS'de görülen merkezi duyarlılığa ve sarma fenomenine yol açabilen nöropatik ağrı için birincil hedef olarak NMDA reseptör blokerlerinin ve serbest radikal süpürücülerin kullanılmasına yol açmıştır.50

Etkilenen bölgeye %50 DMSO topikal uygulamasından sonra CRPS tip 1 hastalarında ağrı kontrolünde iyi ila mükemmel sonuçlar gösterilmiştir.51
Sonuçlar, özellikle CRPS'nin inflamatuar semptomlarla ilişkili olduğu durumlarda, ağrı yönetiminin önemli ölçüde olumlu olduğunu gösterdi.51 DMSO'nun, tedavisi en zor ağrı durumlarından birinde ağrıyı gidermeyi başardığı mekanizma belirsizliğini koruyor.

DMSO'nun güçlü bir serbest radikal süpürücü gibi davrandığı gerçeğinde bir ipucu olabilir ve yaralanmayı takiben serbest radikallerin doku için toksik olabileceği ve akut veya kronik ağrı hissi oluşturabileceği iyi bilinmektedir. DMSO ayrıca bir NMDA ve glutamat reseptör antagonistidir ve her iki madde de hiperaljezi ve nöropatik ağrıyı aktive edebilir.

Machine Translated by Google

Enflamatuar durumların ana özelliklerinden biri, normalde masum uyaranların şiddetli ağrı üretebilmesidir. Bu, bir anti-inflamatuar ajan olarak DMSO tarafından hedeflenen mekanizmalardan biri olabilir. Son olarak, DMSO, topikal uygulamasından sonra C-fiber ve küçük fiber ağrı liflerini bloke etme yeteneğine sahiptir. Bu eylemler, ağrıyı kontrol altına alan ve CRPS'nin sonuçlarını en elde edildiği yüzlerce hastada DMSO'yu test eden çalışmaların sayısını bir dereceye kadar açıklayabilir.23,26,51-53

İki serbest radikal süpürücünün etkilerini karşılaştırmak için , CRPS-1 tedavisi için topikal %50 DMSO ve N-asetilsistein (NAC) bir randomize, çift kukla kontrollü, çift-kör denemede kullanıldı . 24 aylık bir süre içinde 146 hasta. Hastalar iki tedavi grubuna randomize edildi: birine etkilenen ekstremiteye günde beş kez DMSO %50 uygulaması talimatı verildi ve ikincisine günde üçkez NAC 600 mg efervesan tabletler ile tedavi edildi ve her iki tedavi birbiriyle karşılaştırıldı . plasebo.

Alt ekstremite fonksiyonunun alt puanları için DMSO tedavisi lehine anlamlı farklılıklar bulundu.3 Alt grup analizi, sıcak CRPS-1 için DMSO için NAC'den daha olumlu sonuçlar gösterdi.3

Gaspar ve ark. 54 , 29 hastada 15 gün, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 1 yıl boyunca tip 1 CRPS'de %50 DMSO kreminin topikal tedavisini değerlendirdi. Değerlendirme, hastanın ağrı yoğunluğunu subjektif olarak ölçen ana etkinlik değişkeni olarak öncelikle bir görsel analog skala (VAS) kullanılarak yapıldı . DMSO'nun ikincil etkililik ölçütleri, tedaviden sonraki yaşam kalitesini ve etkilenen uzuvların hareket açıklığını , kuvvetini ve genel uzuv fonksiyonunu içeren fiziksel hareketliliğini içeriyordu. Sonuçlar, %50 DMSO'nun topikal uygulaması için, her gözlem periyodundaki VAS skoruna göre, ağrının yokluğuna yaklaştıkça ağrı yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığını gösterdi. İkincil etkinlik ölçütleri de yaşam kalitesi anketinde daha yüksek puanlar olarak kaydedildi ve uzuv rijiditesi, hareketliliği ve işlevinde genel bir gelişme kaydedildi.54 Dolayısıyla, Gaspar ve ekibi54 tarafından yapılan bu çalışma , QFW değerleriyle uyumludur.

ağrıyı hafifletme (Q), anatomiyi geri yükleme veya önemli ölçüde iyileştirme kalitesi için tedaviyi takiben hastalar tarafından ifade edilen fizyolojik fonksiyon (F) ve genel iyilik hali (W).

CRPS tedavisinde DMSO'nun yararlılığını tanıyan ilk çalışmalardan biri 1985'te Goris55 tarafından rapor edildi. Goris55 , DMSO'nun bir anti-inflamatuar ve serbest radikal süpürücü ajan olarak CRPS ile ilişkili inflamasyonu azaltabileceğini gösterdi ve açık bir çalışmada gösterildi. , %50 DMSO kremi kullanılarak CRPS semptomlarının azaltılması . Bu sonuçlar, kaza sonucu travma ve akut CRPS gelişimini takiben 32 hasta üzerinde prospektif, randomize ve çift kör bir çalışmaya yol açmıştır.56 uzuv hareketi. Etkilenen ekstremitenin kızarıklığını , şişmesini ve sıcaklığını aktif hareket açıklığını ölçmek için bir VAS kullanıldı . Günde beş kez uygulanan DMSO %50 krem, 2 ay boyunca plasebo kremle karşılaştırıldı . 2 ay sonra DMSO, plasebo kremine kıyasla VAS ölçümlerinde önemli ($p < 0.01$) iyileşme gösterdi ve yazarlar, CRPS için DMSO'nun daha fazla kullanılmasını önerdiler.56 DMSO uygulamalarından kaynaklanan yan etkiler, ciltte hafif cilt pullanması ydı . zamanla çözülen etkilenen alanlar.56

Machine Translated by Google

Daha yakın zamanlarda, CRPS'li 74 hastaya anti-inflamatuar tedavi olarak günde üçila beş kez %50 DMSO'nun topikal uygulaması ve ortalama hastalık süresi 17 hafta verildi.57 DMSO tedavisi, bir ilaçolarak fizik tedavi ve asetaminofen ile desteklendi. oral analjezik. Erken CRPS'li 74 hastanın 55'i (%74) ağrı skorlarında önemli ölçüde iyileşme gösterdi. DMSO veya asetaminofen ile analjezi elde edilip edilmediğini incelemek için hiçbir girişimde bulunulmaması na rağmen, yazarlar bu paket tedavinin erken CRPS ile başvuran hastalar için standart tedavi olması gerektiği sonucuna vardılar.57

Şu anda CRPS-1 için en umut verici tedavilerin gözden geçirilmesi, bu sendromun erken tedavisinin tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır.58 Yazarlar, çok çeşitli analjezikler, gan glionik blokerler, steroidler, adrenoseptör antagonistleri, akupunktur, kalsitonin ve glutamat bloker ketamin dahil olmak üzere düşünülen tüm CRPS tedavileri arasında, tedavinin zarar verme olasılığının en düşük olduğu sonucuna vardılar ve aşağıdaki kanıtlarla desteklendiler: etkinlik , topikal %50 DMSO kremiydi58 (bakınız Şekil 3.1).

İnsanlarda ağrı konusunu ele alırken, ağrının en sübjektif durumlardan biri olduğu ve dolayısıyla herhangi bir yolla objektif olarak test edilmesi en zor olanlardan biri olduğu unutulmamalıdır. Değişen ağrı eşikleri, cinsiyet, yaş, stres düzeyi, kültür, sağlık durumu, zihinsel durum ve diğer faktörler gibi birçok dışsal ve içsel faktör, ağrıyı değerlendirmede ve başarılı bir şekilde tedavi etmede benzersiz bir rahatsızlık haline getirir.

Farmasötik dereceli DMSO, son 30 yılda bir penetrasyon arttırıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmış ve olumlu bir güvenlik ve etkinlik profili ortaya koymuştur. DMSO, lokalize ilaçdağıtımı sağlayabilen hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçların transdermal dağıtımını geliştirir.

NSAID'ler, artritik durumlar dahil olmak üzere çeşitli endikasyonlarla bağlantılı ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak yararlılıkları genellikle gastrointestinal rahatsızlıklar, kardiyovasküler olaylar ve renal toksisite gibi doza bağlı advers olaylarla sınırlıdır. Bu tür etkilerin riski, sistemik konsantrasyonları en aza indirirken, iltihaplanma bölgesinde lokal olarak analjezik konsantrasyonlar sağlama potansiyeli sunan topikal formülasyonları n kullanımıyla azaltılabilir.

DMSO'nun diğer ajanların farmakolojik aktivitesini güçlendirebileceği ve bu bileşiklerin birçoğunu biyolojik bir sisteme taşıyabileceği göz önüne alındığında, çeşitli tıbbi durumlar için bir dizi DMSO karışımı tarif edilmiştir. En az bir eklemde ağrı , sertlik ve etkilenen eklem(ler)in işlev bozukluğu veya kaybı ile karakterize, tedavisi olmayan bir durum olan osteoar trit tedavisinde, %45 DMSO (TDiclo) içinde %1.5 diklofenak sodyum topikal solüsyonu onaylanmıştır. FDA tarafından 2009 yılında osteoartrit tedavisi için. Bu NSAID-DMSO preparatı , DMSO'nun diklofenak penetrasyonunu artırma ve böylece diklofenak dozunu düşürme yeteneği sayesinde NSAID'lerin advers olay riskini azaltarak artık tek kullanımlık (NSAID) ajanlara bir alternatif sunmaktadır.59-61

75 yaş üstü 280 hastada diz veya el osteoartriti için 4-12 hafta süren çok merkezli, randomize, kör, Faz III klinik bir çalışma, TDiclo'nun osteoartrit için uygun bir tedavi seçeneği olduğunu ve nispeten az sayıda hastada gastrointestinal şikayetler olduğunu bildirmiştir. veya nadiren kardiyovasküler ve renal/
üriner advers olaylar.62 Bu çalışmanın sonuçları , TDiclo'nun

Machine Translated by Google

özellikle oral NSAID'lerden kaynaklanan ciddi sistemik advers olay riski yüksek olan hastalarda, diz veya eldeki osteoartrit için oral NSAID tedavisine alternatif.62

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir. Genelde yaşlı erkekleri etkilese de metastaz yaptığında önemli oranda mortaliteye neden olur. Metastatik prostat kanserinin ana tedavisi androjen manipülasyonu, kemoterapi ve radyoterapiyi içerir.63

Prostat kanseri ağrısının tedavisi zordur çünkü kanser hastalarında ağrının patofizyolojisi karmaşıktır ve yeterince anlaşılmamıştır, bu da kanserden kaynaklanan inatçı ağrıyı hem hastalar hem de klinisyenler için bir zorluk haline getirir.64

Metastatik prostat kanserli 18 hastayı tedavi etmek için DMSO-sodyum bikarbonat (DMSO-SB) infüzyonu kullanıldı.65 90 günlük bir takipten sonra, DSMO-SB ile tedavi edilen hastalarda ağrı, kan ve biyokimya testleri ve yaşam kalitesi.65 Tedaviden önemli bir yan etki görülmedi. Bu çalışma, DMSO-SB infüzyonları ile tedavinin metastatik prostat kanserli hastalar için geleneksel tedaviye alıcı bir alternatif sağlayabileceğini kuvvetle önermiştir.65

İlerlemiş prostat kanserinin palyatif tedavisi için başka bir yaklaşım, çözündürücü bir eksipiyan olarak DMSO kullanan deri altına implante edilmiş bir cihazı içeriyordu.
Cihaz 2000 yılında FDA tarafından onaylandı. İmplante edilen cihaz, erkek hormonu testosteronun kan seviyelerini azaltabilen sentetik bir gonadotropin salgılatıcı hormon olan 104 mg DMSO ve 72 mg leuprolide asetat66 (Viadur) solüsyonu içerir. Yardımcı madde olarak löprolid asetat ve DMSO kullanılarak androjen yoksunluğunun ilerlemiş prostat kanseri olan erkeklerde iyileştirici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.67 Açık etiketli iki çok merkezli çalışmada, Viadur implante edilmiş cihazın 1 yıl süreyle kullanılmasıyla uzun süreli etkinlik ve güvenlik rapor edilmiştir. toplam 122 hasta.68

Herpes simpleks virüsüne (HSV) karşı kullanılan birçok antiviral ajan arasında, idox üridin ve adenin arabinosid minimal terapötik fayda göstermiştir. Bununla birlikte, DMSO ile birleştirildiğinde, bu tedavi, asiklovire dirençli HSV suşlarında başarılı olmuştur. Beş tıp merkezinde çift kör, randomize, hasta tarafından başlatılan bir tedavi çalışmasında, herpes labialis nüksü yaşayan 301 bağışıklığı yeterli hasta, %80 DMSO içinde topikal %15 idoksuridin (IDU) ile tedavi edildi.69
Bu ilaçkombinasyonunu kullanarak, ortalama ağrı süresi 1,3 gün ve kabuk kaybına kadar geçen ortalama iyileşme süresi 1,7 gün azaldı.69 Sadece klasik herpes lezyonları (vezikül, ülser veya kabuk oluşumu) olan hastalar düşünüldüğünde, Ağrı süresini 2,6 gün azaltmak ve normal cilde ortalama iyileşme süresini 2,3 gün artırmak için idoksuridin-DMSO kombinasyonu kullanıldığında daha fazla ilaçetkisi görüldü, kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bir fark.69

İdoksuridin-DMSO (IDU) ayrıca herpes zoster için ve post herpetik nevraljinin önlenmesi için kullanılmıştır ve antiviral ajan asiklovir ile karşılaştırılmıştır.
4 günlük topikal tedaviden sonra IDU, oral asiklovir veya plasebodan daha iyi vezikül oluşumu, kaşıntı ve ağrı kontrolü gösterdi.70

Bu çalışmalar, DMSO'nun diğer farmasötiklerin bir nüfuz edicisi ve güçlendiricisi olarak kavramını destekler ve birçok hastalık için DMSO ve kanıtlanmış aktif ilaçların ilave kombinasyonlarını, aktif maddenin dozunu ve dolayısıyla sistemik toksisitelerini azaltmak amacıyla daha fazla çalışılması gerektiğini öne sürer. tedaviyi bir vücut parçasına lokalize etmek. Bu farmakoterapötik yaklaşım,

Machine Translated by Google

özellikle daha eski, daha az etkili ve daha toksik ilaçların yerini alan hastalık kontrolü için daha yeni aktif ajanlarla daha büyük bir potansiyele sahipti. Nöroprotektif bir ajan olarak DMSO'nun beyin ve omurilik üzerindeki etkileri, Bölüm 8 ve 9'da daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

interstisyel sistit

İnterstisyel sistit (IC), üriner aciliyet, sıklık ve noktüri ile ilişkili olabilen, zayıflatıcı mesane ağrısına neden olan ağrılı bir kronik mesane durumudur.
Mesane epitel hücrelerinin iltihaplanması, aşınması ve incelmesi ile karakterizedir ve en belirgin semptomu pelvik ve perine ağrısıdır. IC, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık üçüla sekiz milyon kadını ve bir ila dört milyon erkeği etkiler ve etkilenenlerin yaşam kalitesini ve sosyal işlevini azaltır. İS sıklıkla aşırı aktif mesaneyle (AAM) örtüşür, bu da birinin veya her ikisinin tanısını zorlaştırabilir.71 İS'nin ayırıcı özelliğinin ağrı ve abdominal hassasiyet olduğu, AAM için ise aciliyet, sıklık ve noktüri olduğu genel olarak kabul edilir. Ancak, her iki koşul da bu şikayetleri paylaşabilir.

IC'nin nedeni net değildir ve diğer birçok durum IC semptomlarına benzediğinden hala dışlama ile teşhis edilen bir hastalıktır. IC'yi tanımlamak için kesin bir test yoktur, ancak IC'yi taklit eden diğer durumlar idrar tahlili, idrar kültürü, sistoskopi, mesane duvarının biyopsisi ve erkeklerde prostat salgılarının laboratuvar incelemesi ile ekarte edilebilir.

IC, büyük olasılıkla araştırmacılara sağlanan sınırlı araştırma fonundan kaynaklanan, tanısal ve stratejik tedavi modalitelerinden yoksun, üzerinde yeterince çalışılmamış bir hastalıktır.72 Oral veya intravezikal tedaviler tedavinin temel dayanağıdır, cerrahi prosedürler ise dirençli vakalar için ayrılmıştır. Bu durum genellikle optimum sonuçlar için multidisipliner bir yaklaşımı garanti eder.73

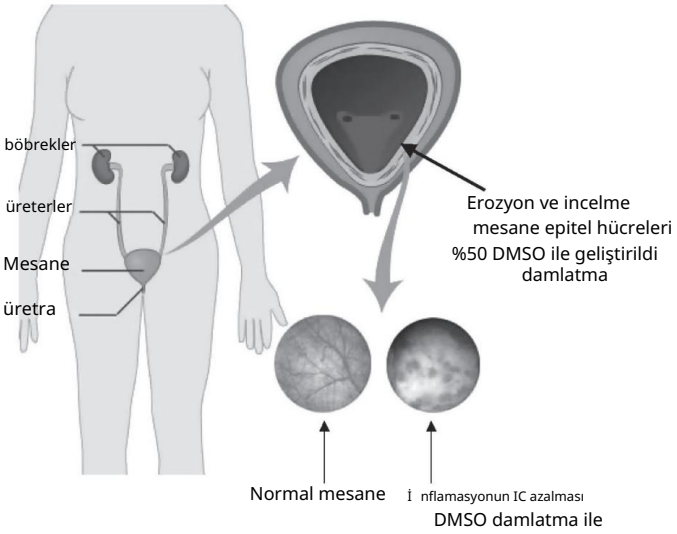
1978'de Shirley ve meslektaşları 74 DMSO'yu IC için bir tedavi olarak tanıttılar ve çarpıcı sonuçlar bildirdiler. Alt genitoüriner sistemi içeren çeşitli inflamatuar koşullara sahip 213 hastayı tedavi ettiler. Bu durumlar intrac tablo IC, radyasyon sistiti, kronik prostatit ve kronik kadın trigonitidir.74

Shirley ve meslektaşları tarafından hazırlanan bu seride, DMSO'nun intravezikal damlatılmasının kullanılması, kadın hastaların %54'ünde ciddi bir yan etki kaydedilmeden mükemmel veya iyi bir yanıtla sonuçlandı. Bununla birlikte, tedaviler iyileştirici değildir ve sıklıkla DMSO'nun periyodik kurulumu ile uzun süreli bakım gerektirir.

Bu ilk raporu, aynı gruptan ve diğerleri tarafından 75,76 , intravezikal DMSO'nun IC semptomlarını kontrol etmedeki etkinliğini doğrulayan daha fazla çalışma izledi. Bazı raporlar, plasebo grubundaki %35'e kıyasla IC semptomlarında %93 iyileşme gösterdi.76 Bu ilk raporları, birçok ülkeden bağımsız araştırma çalışmaları izledi ve 1978'in sonunda, DMSO, FDA tarafından IC'nin semptomatik rahatlaması. Halen, DMSO, IC için tek intravezikal damlatma ajanı olmaya devam etmektedir. IC'de DMSO kullanımı için marka adı RIMSO-50'dir.

Klinik uygulamada, idrar kesesi, IC tedavisi olarak 15 dakika boyunca %50 DMSO ile doldurulur (Şekil 3.2). Bu yaklaşım, yüksek konsantrasyonda ilaçelde ederek sistemik uygulamadan kaynaklanan yan etkileri azaltma avantajına sahiptir.

Machine Translated by Google



ŞEKİ L 3.2 (Renkli eke bakı n.) İ nterstisyel sistit iqn DMSO instilasyonu.

lokal olarak mesanede. Mesane damlatmanı n ilk dezavantajı , bir klinik ziyareti sı rası nda hastalara prosedürü uygulamak iqn bir sağ lı k uzmanı gerektirmesiydi.

1987'ye gelindiğ inde, hastaları n mesanelerine DMSO aşı lanması iqn kliniğ e gitmeleri gerekmiyordu, ancak özel kitler kullanı larak evde DMSO'yu kendi kendilerine uygulamaları öğ retilebiliyordu.77 Hastaya kendi kendine nası l yapı lacağ ı öğ retildiğ inde herhangi bir komplikasyon kaydedilmedi. DMSO'yu yönetin.

DMSO'nun intravezikal damlatı lması nı n etkinliğ i şu şekilde özetlenebilir: şöyle:

1. Mesane iltihabı nı ve ağ rı yı azaltı r.78,79
2. Mesane ve pelvik detrüsör kasları nı gevşetmeye yardı mcı olur, böylece kas spazmı nı azaltı r80; detrusor fibrozu, İ S hastaları nı n yaklaşı k %53'ünde bulunur ve tedavi başarı sı zlı ğ ı nda önemli bir faktör olabilir.81
3. Ağ rı liflerinin küqük sinir lifi iletimini azaltarak, iltihabı azaltarak ve mesane sinirlerinden madde P'yi (ağ rı ile ilişkili bir nöropeptid) düşürerek ağ rı yı hafifletir.23,82,83
4. Kollajen oluşumunu önleyerek yara dokusunu azaltmaya yardı mcı olur. yara izi.84
5. İ nflamasyonu sı nı rlayarak mesane duvarı nı n erozyonu ve incelmesini azaltı r78,79 (Şekil 3.2).

DMSO ile intravezikal tedaviden sonra mesanenin kontraktilitesi azalı r ve DMSO'nun gevşetici etkisinin IC ile ilişkili inflamatuar ilişkili semptomları n giderilmesindeki terapötik etkisi ile ilişkili olduğ unu varsaymak mantı klı dı r.85,86

Machine Translated by Google

IC, DMSO instilasyonuna dirençli olduğunda, DMSO mesane kokteylleri bir miktar başarı ile denenmiştir. Bu kokteyller, DMSO'nun heparin, steroidler, hyaluronik asit, analjezikler ve diğer maddelerle karıştırılmasını gerektirir.87,88

Gastrointestinal Bozukluklar

Birçok gastrointestinal bozuklukta inflamatuar değişikliklerin varlığına rağmen, bu koşullarda DMSO'nun bir anti-inflamatuar ajan olarak kullanıldığı çok fazla araştırma bildirilmemiştir. İnflamatuvar barsak hastalığında DMSO kullanan çalışmaların çoğu Amerika Birleşik Devletleri dışında yapılmıştır.

Gastrointestinal bozukluklarda DMSO'nun bir kullanımı, Crohn hastalığı olan hastaların yaklaşık %1'inde gelişen sekonder amiloidozlu (AL) Crohn hastalığını hedeflemiştir. 15 hastada oral DMSO uygulamasının, gastrointestinal tutulumu ve böbrek fonksiyon bozukluğunun erken evresini komplike eden amiloid A AL için etkili bir tedavi olduğu bulundu.89 DMSO, yemeklerden sonra 3-20 g/gün dozunda üçeşit dozda verildi. 8 hafta boyunca su veya meyve suyu ile %33 solüsyon. DMSO hastalık sürecinde erken başlatıldığında, bu tedavinin 10 renal AL hastasının 5'inde böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği gözlemlendi, ancak şiddetli ve/veya ileri böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar üzerinde hiçbir etkisi olmadı.89 Altı hastada, spesifik iyileşmeler görüldü. gastrointestinal AL'de, diyare dahil gastrointestinal semptomlarda ve protein kaybettiren gastroenteropatide görülür.89

Salim90, tekrarlayan ülseratif koliti olan hastalarda DMSO'yu serbest radikal süpürücü olarak kullanmış ve tek başına sulfasalazin ve prednizolon alan hastaların %51'inin bu rejimden 2 hafta sonra iyi semptomatik kontrol gösterdiğini ve bu tedaviye DMSO eklendiğinde %84'ünün iyi semptomatik kontrol gösterdiğini bildirmiştir. hastaların yüzdesi benzer semptomatik fayda gösterdi.90 Bu yazar, oksijen türevli serbest radikallerin ülseratif kolitin patolojik sürecine dahil olabileceğini ve bu serbest radikallerin bloke edilmesinin kolonun atakların tekrarlamasına karşı korunmasını desteklediğini sonucuna varmıştır.90

OTOİMMÜN BOZUKLUKLAR

1980 yılında Pestronk ve Drachman91, hümoral immün mekanizmaların myastenia gravis (MG) gelişiminde önemli bir rol oynadığını bildirmiştir. MG, dolaşımdaki antikorların, postsinaptik sinir kas kavşağında asetilkolin reseptörlerini bloke ederek iskelet kaslarının ilerleyici zayıflığına neden olduğu kronik bir otoimmün hastalıktır. Hastalık en yaygın olarak, göz hareketlerini ve göz kapaklarını kontrol eden kasların zayıflamasıyla başlar; bu, bulanıklık, çift görme ve göz kapağı sarkmasına neden olur. Zamanla diğer kas grupları da etkilenerek çiğneme, yutma ve nefes almayı hayatı tehdit eden bir durum haline getirir.

1980 raporunda, Pestronk ve Drachman91 deneysel otoimmün MG'yi tedavi edebilen immünosupresif ilaçları test ederken, DMSO'nun bu ajanlardan bazılarını çözmek için bir araçolarak kullanıldığını ve kendisinin hızlı ve sürekli bir anti-AChR düşüşü ürettiğini keşfettiklerini belirttiler. antikor titresi. Bu gözlem, MG'nin deneysel bir sıçan modelinde DMSO kullanıldığında bu bulgunun doğrulanmasına yol açtı. DMSO'nun anti-AChR antikor düzeylerini ortalama %53-76 oranında baskıladığı görüldü, bu etki DMSO'nun oral, rektal veya

Machine Translated by Google

intraperitoneal yollar.92 DMSO tedavisi ayrıca MG sıçan modelinde zayıf bir birincil antijenik uyarıya karşı anti-AChR antikor yanıtını da bastırdı.92

Deneysel otoimmün sistit üzerine daha yeni çalışmalar, DMSO'nun efektör T hücrelerini in vitro olarak doza bağlı bir şekilde bozabileceğini ortaya koymaktadır. 93 Efektör T hücreleri, mesanede interleuli-6 gibi inflamatuar sitokinler salgılar ve bunun IC.94'te ağrılı mesane semptomlarının gelişmesinden ve yayılmasından sorumlu olduğu düşünülür.94

MG dahil olmak üzere herhangi bir otoimmün bozukluk için DMSO kullanan hiçbir insan denemesi yapılmamıştır.

SOLUNUM

DMSO'nun deneysel hipoksik durumlarda ve insan olmayan primatlarda beyin travması nı takiben etkili bir solunum uyarıcısı olduğu gösterilmiştir95,96 (ayrıca bkz. Bölüm 2). Bu bulgular, Klein ve meslektaşları nın97 akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda DMSO kullanması na neden oldu. ARDS, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilen hipoksemiye neden olan akciğer parankiminin iltihaplanması ve ödemi ile karakterize ciddi bir akciğer sendromudur.98,99 ARDS, çoğu zaman sepsis veya travmadan kaynaklanabilir, ancak şok ve dokuya zarar verecek maddelerden kaynaklanabilir. alveolar epitel bir reaksiyona neden olabilir.98

Klein ve ark. 97 , mukolitik solunum uyarıcısı gibi DMSO için o sırada bilinen özelliklere ve doku oksijen gereksinimlerini azaltma yeteneğine dayanarak, tedaviye yanıt vermeyen ölüme yakın üçhastaya intravenöz olarak %10 DMSO verildiğini bildirdi. geleneksel tedaviler. Her üçhasta da bir saat içinde DMSO uygulaması na yanıt verdi, paO2'de 60'lardan yüksek 80'lere ve 90'lara önemli bir artış gösterdi ve oksijen satürasyonu 8 saat içinde önemli ölçüde %95'e yükseldi. Yazarlar, ARDS tedavisi olarak DMSO'nun bu sendromun tedavisindeki zorluk nedeniyle daha fazla araştırmayı hak ettiğini sonucuna varmışlardır.

AMİLOİDOZ VE SKLERODERMA

Birincil sistemik AL, bu organların işlev bozukluğuna katkıda bulunan çeşitli organlarda çözünmeyen amiloid proteinlerinin birikmesi ile karakterize edilir. AL'li hastaların medyan sağkalım süresi 12 aydır ve kalp yetmezliği varsa, ortalama hayatta kalma semptomlarının başlamasından 6 aydır.99 Bu nedenle, amiloid birikintilerini çözme veya üretimlerini bloke etme yeteneğinin iyileşmesi beklenir. Etkilenen organ fonksiyonu ve sağkalım uzatır.

DMSO'nun amiloid birikimi üzerindeki faydalı etkileri ilk olarak 1976'da Isobe ve Osserman100 tarafından rapor edildi ve o zamandan beri bir dizi rapor, AL'nin neden olduğu organ hasarı üzerinde DMSO tedavisinin yararlılığını doğruladı.89,101 DMSO'nun inhibe edebileceği konusunda bazı tartışmalar oldu. amiloid üretimi veya esas olarak, bir amiloid fibrillerinin çözücüsünden ziyade AL ile ilişkili organ hasarında bir anti-inflamatuar ajan veya serbest radikal süpürücü olarak hareket eder.102

Buna karşılık, anekdot niteliğinde olsa da tek vaka çalışmaları bazen ilgi çekicidir çünkü DMSO'nun aşağıdaki gibi bozukluklardaki etkinliğine dair ipuçları sağlayabilirler.

Machine Translated by Google

AL, büyük bir klinik araştırmanın mümkün olmadığı durumlarda. AL'nin neden olduğu pulmoner infiltratlar geliştiren ve 8 hafta boyunca transdermal DMSO verilen multipl miyelomlu bir hastada böyle bir vaka çalışması tarif edilmiştir; arteriyel kan gazları .103

Bu rapor, 2 yıl boyunca günde 10 mL DMSO ile tedavi edilen pulmoner AL'nin başka bir vaka çalışmasında onay aldı 104 (sutani). Semptomların başlamasından sonraki aylar içinde oldukça agresif bir şekilde ilerlediği bilinen bir bozuklukta, DMSO tedavisi pulmoner nodüllerde önemli azalma ve hastalık ilerlemesinde yavaşlama ile sonuçlandı .104

Benzer şekilde, sekonder AL'li yedi hastanın, 3-6 aylık 7-15 g/gün sürekli oral DMSO tedavisini takiben böbrek fonksiyonunda kesin bir iyileşme gösterdiği ve bunun da kreatinin klirensinde %30-100'lük bir artışla sonuçlandığı bildirilmiştir. amiloid fibrillerinin dokudan idrar içine parçalanması nı veya mobilizasyonunu öneren idrardaki amiloid alt birimlerinde azalma.105 DMSO tedavisine devam edildiği sürece böbrek fonksiyonundaki bu iyileşme korunmuştur.105

Skleroderma ciltte, kan damarlarında, kaslarda ve içorganlarda meydana gelen değişiklikleri içeren bir bağ dokusu hastalığı dır ve kolajen birikiminden kaynaklandığı düşünülür.106 DMSO uygulaması nın kolajenleri azalttığı bildirildiği de belirtilmelidir. hayvanlarda ve skleroderma hastaları nda lifler.107,108

Scherbel109 , sklerodermadaki (sistemik skleroz) kutanöz ülserlerin, günde üçkez uygulanan %35 DMSO'nun topikal uygulamaları nı takiben 2 hafta sonra düzeldiğinin görüldüğünü bildirdi. %35 DMSO alan hastalarda 2 gün sonra topikal doz %46'ya yükseltilmiş ve ülser iyileşmesi ortaya çıktıkça DMSO uygulamaları azaltılmıştır. 6 aylık gözlem süresi boyunca ülserler iyileştikçe, çalışmaya katılan 22 hastanın 19'unda eklem hareketi, kavrama gücü ve cilt yumuşaması nın düzeldiği kaydedildi.109

Bununla birlikte, sistemik sklerozlu 84 hastada dijital ülserlerin tedavisi için %0.85 normal salin ve %70 DMSO kullanılarak yapılan topikal tedaviyi karşılaştıran prospektif, randomize, çift kör bir deneme, toplam açık ülser sayısı , açık ülserlerin toplam yüzey alanı , açık ülser başına ortalama yüzey alanı ve enfekte veya iltihaplı ülser sayısı .110

TROMBOEMBOLİK OLAYLAR

Miyokard enfarktüsü (MI) ve iskemik inme, dünya çapında önde gelen ölüm ve sakatlık nedenleridir. Her iki durum da koroner, periferik ve serebral arterlerin iç duvarlarında oluşan stabil olmayan ve hassas aterosklerotik plaklardan kaynaklanan ortak bir patolojik süreci paylaşır.111 Bu plaklar yüksek kesme stresinden kopabilir ve bir MI veya iskemik duruma yol açan bir tromboembolik olayı tetikleyebilir. inme.112

Aterosklerotik plaklar, esas olarak hücrelerin içinde ve dışında hücre dışı lipidden zengin materyal ile birlikte kolesterol gibi bağ dokusu bileşenleri ve kan dolaşımından biriken makrofajlardan oluşur. Koroner arter hastalığı (KAH) genellikle MI'dan bazen on yıllar önce gelir, ancak zarar şu durumlarda ortaya çıkar:

Machine Translated by Google

koroner arterler aterosklerotik plak oluşumu ile kısmen veya tamamen bloke olur. Bir aterosklerotik plağın rüptürü trombositleri aktive ederek bir pıhtı oluşturup yerinden çıkabilen ve kısmi koroner oklüzyonun anjinal ağrıya neden olabileceği bir koroner veya serebral artere gidebilen bir pıhtı oluşturabilir ve tam bir oklüzyon MI veya iskemik inme ile sonuçlanabilir.

Bu nedenle, birincil hemostazdaki rollerinin yanısıra, trombosit aktivasyonu, yerel mikro ortamda trombosit yapışması ve agregasyonunun, yaşamı tehdit eden kardiyovasküler ve serebrovasküler trombotik olayları teşvik etmek için kendi inflamatuar mediatörlerinin salınımını uyardığı aterotrombozda da kritik öneme sahiptir.113

Akut trombüs oluşumundaki rollerine ek olarak, trombositler aterosklerotik lezyon ilerlemesini etkileyen ve plak yırtılmasını indükleyen karmaşık bir inflamatuar yanıtı teşvik edebilirler.114 Vasküler inflamasyonda yer alan trombositlerin endotelyal hücreler, makrofajlar ve düz kas hücreleri ile etkileşime girdiği görülmektedir. patolojik bir fibroproliferatif durum.115

Trombositlerin aterosklerotik plağa giriş yolu ve plak içindeki tam yeri tam olarak anlaşılamamıştır. Aterotrombozda trombositlerin oynadığı anahtar rol, trombosit agregasyonunu bloke edebilen etkili ve güvenli antiplatelet ajanların araştırılmasına yol açmıştır.

Trombosit aracılı tromboz üçaşamaya bağlıdır: (1) aktivasyon, (2) agregasyon ve (3) adezyon ve bu adımların her biri, antiplatelet ajanların geliştirilmesi için potansiyel bir terapötik hedeftir. Sadece trombosit adezyon antagonistleri klinik kullanım için onaylanmamıştır.

Antiplatelet tedavi, akut ve uzun vadeli ikincil tromboembolik önlemede klinik olarak çok önemli bir dayanak noktasıdır. Trombositin farklı reseptör bölgelerinde çalışan antiplatelet ilaçların, özellikle yüksek riskli hastalarda ve perkütan koroner girişim geçiren hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları ve bunların tekrarını önlemede son derece etkili olduğu bulunmuştur.115,116

Bu antitrombosit ilaçlar, aspirin gibi siklooksijenaz-1'i (COX-1) geri dönüşümsüz olarak bloke edebilen trombosit aktive edici inhibitörleri ve güçlü trombosit agreganı ve vazokonstriktör, tromboksan A2'nin öncüsü olan prostaglandin PGH2'nin oluşumunu içerir. 117 Akut MI hastalarında PGH2 ve tromboksan A2 reseptörlerinin arttığı bildirilmiştir.118

Tek başına veya diğer antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanılan aspirinin yararı, yüksek kardiyovasküler ve serebrovasküler emboli riski taşıyan hastalarda trombotik olayların birincil ve ikincil önlenmesi olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.119,120

Kanama potansiyeli bir yana, iskemik olayların tekrarlama oranını önlemek için aspirin kullanmanın temel sorunu, yalnızca COX-1 yolunu hedeflemesi ve bu nedenle koroner ve serebrovasküler hastalıklara da yol açabilen diğer önemli sinyal yollarını hedef alamaması dır. tromboz.

Şu anda klinik kullanım için onaylanmış ikinci bir trombosit aktivasyon inhibitörleri grubu, trombosit ADP reseptörü P2Y12'nin blokajını hedefleyen tiklopidin, klopidogrel ve prasugrel gibi tienopiridinlerdir . 121 İyi bilinmektedir ki P2Y12 reseptör aracılı sinyalleşme süreçleri trombosit aktivasyonu ve agregasyonunda merkezi bir rol oynar.122 ADP, domuzların koroner arterlerine deneysel olarak enjekte edildiğinde miyokardiyal iskemi ve aritmileri indüklediği gösterilen güçlü bir trombosit agregasyonu ajanıdır.123

Machine Translated by Google

Klopidogrel şu anda tercih edilen PY212 reseptör antagonistidir, ancak bu antitrombosit ilaca dirençli hastalardaki geniş bireyler arası değişkenliği ve maksimum anti trombosit etkisine ulaşmadan önce 4-5 gün sürebilen gecikmeli etki başlangıcı önemli sayıda advers olaya neden olmuştur. kardiyovasküler ve iskemik olaylar.124 Klopidogrel ile tedavi edilen hastalardaki bu yan etkiler, güvenli bir antiplatelet ajan olarak klinik beklentilerini azaltmıştır.124,125

Bu endişeye rağmen, P2Y12 reseptörünün klopidogrel ile antagonizması nın MI, iskemik inme ve vasküler ölümün önlenmesinde klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir.126 Yine de, klinik olarak daha etkili ve daha güvenli bir P2Y12 antagonistinin bulunacağına dair umut vardır. iskemik ve kardiyovasküler olayların insidansını önlemek için.126

Etkinliğini artırmak için, klopidogrel aspirin ile birleştirilmiştir ve akut koroner sendrom ve inmede tek başına aspirinden daha etkili bulunmuştur.127-129 Ayrıca, klopidogrel-aspirin kombinasyonu gibi ikili antitrombosit tedavinin, klopidogrel-aspirin kombinasyonundan daha etkili olduğunu düşünmek mantıklıdır. iki monoterapiyi hedeflediği için monoterapi
antiplatelet yolakları, örneğin, ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (klopidogrel) ve tromboksan A2 trombosit agregasyonu (aspirin).

Bununla birlikte, klopidogrel-aspirin kullanan ikili tedavinin, aspirin monoterapisine kıyasla iki antikoagülan kullanmanın güçlü anti trombotik etkisi nedeniyle kanama riskini artırdığına dair artan bir endişe vardır.130 Daha da önemlisi, bu ikili tedavinin olası sinerjisinin, MI, inme veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranını düşürme konusunda tek başına aspirinden daha iyi olamaz.122,130

Klinik olarak kullanılan diğer antiplatelet ajanlar arasında trombin reseptör antagonistleri bulunur. fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri dipiridamol ve silostazol gibi.131

Trombin bilinen en güçlü trombosit aktivatörü olduğundan, trombin antagonistlerinin, diğer antiplatelet ajanları n yapmaya meyilli olduğu gibi, kanama veya kardiyovasküler olay riskini artırmadan iskemik olayları azaltmak için umut verici yeni bir strateji temsil etmesi umudu vardır.132,133

Bu anlamda, birden fazla sinyal yolu tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu antagonize edebilen bir monoterapi, ikili antitrombotik tedaviden daha iyi etkinlik ve daha iyi güvenlik sağlayabilir, çünkü tipik olarak iki güçlü antitrombotik ajanda görülen güçlü anti trombotik etkiyi önleyebilir. klopidogrel-aspirin ile gösterildiği gibi hayatı tehdit eden kanama komplikasyonları na yol açar.134

DMSO'nun, onu KAH ve felce karşı kullanım için bir antiplatelet monoterapötik ilaçolarak tanımlayabilecek birkaçbenzersiz farmakolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

DMSO, birincil ve ikincil tromboembolik olayları önlemeye yardımcı olmak için bir ilaçta sürekli olarak aranan dört önemli özelliği birleştirir: (1) trombosit deagregasyonu, (2) doku faktörü antagonizmi, (3) serbest radikal süpürücü ve (4) anti-inflamasyon.

Bu özellikler, aynı zamanda COX-1 yolunu ve dolayısıyla tromboksan A2 sentezini bloke ederek prostaglandinlerin üretimini bloke eden etkili bir anti-inflamatuar ve antiplatelet ajan olan aspirin ile gözlemlenenlere benzer .
Daha sonra görüleceği gibi, DMSO, aspirinden farklı olarak, güçlü trombosit toplayıcı trombinin bir öncüsü olan doku faktörünü de bloke eder ve ayrıca serbest radikal süpürücü olarak tutarlı aktivite gösterir.

Machine Translated by Google

DMSO'nun bu aktiviteleri, trombosit agregasyonunu indüklediği bilinen iki farklı sinyal yolunu, yani prostaglandin kaskadı ve trombin aktivasyonunu hedefler. DMSO'nun trombosit agregasyonuna dahil olan iki farklı sinyal yolunu hedeflemesinin, koroner tromboz ve inme olayları nı önlemek veya tersine çevirmek için farmakoterapötik potansiyelini artırıp artırmadığı gelecekte yapılacak klinik deneylerde görülecektir.

Bu bölüm, DMSO tarafından rapor edilen bu aktivitelerin, risk altındaki veya KAH ve inme nüksü olan hastalara önemli kısa veya uzun vadeli önleme sağlamaya nasıl hizmet edebileceği ini inceleyecektir.

PLATELET DEAGGREGASYONU VE SERBEST RADİKAL TEMİZLEME

White135 tarafından 1971'de yayınlanan erken bir rapor, trombosit açısından zengin plazmada inkübe edilen trombositler için DMSO tarafından antiagregan özelliği bildirdi. Bu raporu, DMSO'nun trombositler üzerinde antiagregasyon aktivitesini nasıl uygulayabileceği ini gösteren , aynı yazar ve meslektaşları ndan136 uzun bir çalışma izledi . İn vitro olarak hızlı , geri dönüşü olmayan konsantrasyona bağlı trombosit agregasyonu üretmek için bir antibiyotik iyonofor A23187 kullanıldı .136

Trombositlerdeki siklik 3',5'-adenosin monofosfat (cAMP) seviyesinin yükselmesinin, A23187 iyonofor dahil olmak üzere bu çalışmada kullanılan tüm toplayıcı maddelere yanıt inhibe ettiği gözlendi. Trombositten zengin plazmaya eklenen 10 mM DMSO'nun, A23187 ile indüklenen agregasyonun ardından trombositlerdeki cAMP seviyesini artırarak görünüşte bu trombositleri ayrıştırabildiği bulundu.136

1974'te DMSO'nun in vivo olarak plaka izinli cAMP'yi nasıl etkileyebildiği tam olarak açık olmasa da , bir öneri DMSO'nun hücre içi cAMP'yi dolaylı olarak artırmak için trombosit zarı akışkanlığı nı değiştirdiği iydi.137

Görög ve Kovács138 White'ın çalışmaları ndan kısa bir süre sonra topikal olarak uygulanan DMSO'nun, hamsterin yanak kesesinin mikro dolaşımına yerleştirildiği inde güçlü bir trombosit toplayıcı olan ADP'nin neden olduğu trombosit trombüsüne karşı etkili olduğunu bildirdiler.138 Bu araştırmacılar ayrıca topikal olarak %10 DMSO'nun sıçan mezenterinden izole edilen trombosit tıkalı bir venül preparasyonuna uygulanan, akış deneysel olarak yeniden sağlandığı nda bu venüllerde trombüs oluşumunu engelleyebildi.138

DMSO'nun topaklanma önleyici aktivitesini gösteren daha ilginçraporlardan biri Pace ve ark. 1983'te 139. Büyük bir farmasötik için çalışan bu ekip, deneysel trombosit deagregatörleri için seyreltici olarak DMSO kullanma hatası nı yaptıkları nda, bir köpek modelinde iskemik kalp hastalığı nı n tedavisi için potansiyel ajanları araştırı yordu. İyi bilim adamları gibi, test edilen deneysel ajanları n çoğunun DMSO içinde çözündüklerinde hemen hemen aynı mükemmel antiagregasyon özelliklerine sahip olduğuna dair garip bulguyu gözlemlediler, bu noktada, DMSO'yu kendi başına test ettiklerinde dehşet içinde fark ettiler ki 1 g/mL Sol ana koroner arterin kısmen darlıklı sol sirkumfleks dalına DMSO enjekte edildi, darlıktan kaynaklanan düşük koroner kan akımı tersine çevrildi.139

Bu bulgular daha sonra , sol inen koroner arterin ligasyonu ile elde edilen benzer bir köpek miyokardiyal iskemi modelini kullanarak %50 DMSO'yu intravenöz olarak infüze eden Levett ve ekibi 140 tarafından doğrulandı . Kontrollere kıyasla DMSO ile tedavi edilen hayvanlarda kalp debisinin önemli ölçüde arttığı nı ve hem sistemik hem de serebrovasküler direncin azaldığı nı bildirdiler.140

Machine Translated by Google

DMSO'nun trombositleri nasıl ayrıştırabileceği sorusu üzerine, DMSO'nun, insan periferik kan lenfositlerinde in vitro gözlenen bir reaksiyon olan, yıkım enzimi olan siklik nükleotid PDE'yi inhibe ederek trombositlerde cAMP birikimini artırabileceği gösterilmiştir. 137 DMSO'nun PDE'ler üzerindeki bu etkisi, iskemik inme ve majör advers kardiyak olay riski taşıyan hastalar için umut verici bir terapötik ilaçolan silostazolünkine benzer olabilir.141 Silostazol, PDE tip 3.142'yi seçici olarak inhibe ederek antiagregasyon etkinliğini gösterir.

Şu anda trombositlerin memeli türlerinde tanımlanan 60 farklı trombosit izoformundan üçPDE'ye, PDE2, PDE3 ve PDE5'e sahip olduğu bilinmektedir.143.144 Bu PDE'lerden DMSO'nun hangisini hedeflediği henüz bilinmemektedir. trombosit agregasyonunun inhibisyonu.

PDE'ler trombosit işlevi için esastır ve bunların inhibisyonu, hücre içi nükleotidlerin seviyelerini sınırlayan bir eylem olan cAMP ve siklik guanozin 3'–5'-monofosfat (cGMP)'yi artırarak trombosit agregasyonunu azaltabilir.145

DMSO tarafından cAMP'nin arttırılması, DMSO'nun cAMP gibi ikinci haberci moleküllerin aracılık ettiği sinyal transdüksiyonunu manipüle etmede önemli bir fonksiyona hizmet edebileceğini de ima eder. Trombosit sinyal transdüksiyonunun inhibisyonu, ilk uyarıdan bağımsız olarak trombosit aktivasyonunu baskılayabilir.143 Daha önce bahsedildiği gibi, DMSO bunu sadece cAMP ve cGMP gibi trombosit aktive edici ikinci habercileri doğrudan inhibe ederek değil, aynı zamanda endotelden türetilen PGI2'nin etkisini güçlendirerek başarabilir. , hücre içi trombosit cAMP.143'ü dolaylı olarak artırabilen

PDE enzimlerini inhibe etme yeteneği, özellikle cAMP'nin koroner kalp hastalığında rol oynadığı durumlarda, cAMP'nin aracılık ettiği fizyolojik süreçlerin etkilerini uzatabildiği inden veya artırabildiği inden büyük klinik öneme sahiptir. Örneğin, prostasiklinin (PGI2) trombosit agregasyonunun en güçlü inhibitörü olduğu ve bu eylemin cAMP üretimini içerdiği genel olarak kabul edilmektedir.146,147

PGI2 ile indüklenen trombosit agregasyonu inhibisyonuna, PGI2'nin trombosit yüzeyindeki reseptörlerine bağlanması yla başlayan bir süreçolan membran adenilat siklazın aktivasyonu yoluyla hücresel cAMP seviyesindeki artış aracılık eder.148

LaHann ve Horita'nın ilk çalışmalarından149 DMSO'nun antiplatelet prostanoid PGE1'i uyarabildiği i ve bazı in vitro sistemlerde düşük dozlarda prostaglandin biyosentezini ve araşidonik asit tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu da bloke ettiği bilinmektedir.22 Bu bulgular , düşük veya yüksek dozlarda DMSO'nun, PGE1 gibi spesifik prostaglandinler üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olabileceği veya PGI2 ve tromboksan A2 dahil olmak üzere prostaglan din biyosentezini tamamen bloke edebileceğini22 Tromboksan A2'yi bloke etme miyokardiyal reseptörler MI ve ani kardiyak ölümü önleyebilir.150

Buna karşılık, DMSO'nun PGI2 sentezi üzerindeki etkisini inceleyen bir in vitro çalışma, DMSO'nun prostaglandin kaskadında araşidonik asit salınımına müdahale ederek kültürlenmiş aort endotel hücrelerinde PGI2 üretimini baskıladığı sonucuna varmıştır. Bu çalışma, aspirin gibi yüksek bir DMSO dozu , COX-1 araşidonik asit yolunu bloke ederek sadece PGI2'yi değil, aynı zamanda tromboksan sentezini de inhibe edeceğinden, DMSO'nun tromboksan A2 üretimi üzerinde, eğer varsa, hangi etkiyi yapmış olabileceğini araştırmamıştır.

Asmis ve diğerleri tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada,151 DMSO'nun yaptığı tam olarak budur. Trombositten zengin plazmanın DMSO %0.5 (6.3 Mm) ile 30 dakika süreyle inkübasyonu, kontrole kıyasla toplam COX-1 aktivitesini %36 oranında önemli ölçüde azalttı. DMSO ne zaman

Machine Translated by Google

COX-1'e özgü inhibitör SC-560 ile karşılaştırıldığında, SC-560 ile kontrole kıyasla toplam COX aktivitesinin %33'üne benzer bir inhibisyon gözlendi.151 DMSO ve SC-560 birleştirildiğinde, COX'te daha fazla azalma olmadı -1 aktivitesi görüldü, bu artık COX-2 aktivitesinin her iki ajan tarafından da inhibe edilmediğinin ve DMSO'nun COX-1.151'in seçici bir inhibitörü olarak hareket ettiğinin bir göstergesidir . PGI2 sentezini azaltan tromboksan A2'deki artış yoluyla artan böbrek yetmezliği, kalp krizi, tromboz ve felçriski ile ilişkilendirilmiştir . 152.153

Asmis ve arkadaşları ,151 tarafından yapılan çalışmada , eksojen tromboksan A2 analogu U46619, DMSO ile kombine edildiğinde, DMSO'nun trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi önlenmiştir, bu da DMSO'nun tromboksan A2'nin protrombotik salınımını bloke etme kabiliyetine sahip olduğunu göstermektedir .

Tüm bu çalışmalardan elde edilen toplu kanıt, DMSO'nun, aspirin gibi, prostaglandin biyosentezini bloke etme ve akut koroner sendromun ve inmeyi önlemenin temel taşı olan güçlü trombosit toplayıcı tromboksan A2'nin üretimini bloke etmede benzersiz aktiviteleri olan bir antiplatelet ajan olduğudur. Optimal oral dozunun 75-81 mg/gün'den fazla olmaması önerilen aspirin gibi, DMSO'nun da uzun vadeli bir antiplatelet ajan olarak en iyi şekilde hizmet edebilmesi için optimal dozunu ve uygulama yolunu belirleyen bir klinik çalışmaya ihtiyacı vardır. Akut koroner sendromların ve inmenin kontrolünde ve önlenmesinde.

Koroner stenoz ve kardiyak iskemi için bir tedavi olarak DMSO'nun etkileri hakkında burada sunulan veriler, bu ilacın, aspirin ile benzer eylemlere sahip, ancak potansiyel yan etkilerden yoksun, etkili bir anti-pıhtı oluşturucu, kardiyoprotektif ve felçönleyici bir ajan olabileceğini kuvvetle önerir. Aspirin ile sıklıkla görülen kanama, mide ağrısı, mide bulantısı ve deri döküntüleri gibi.

DOKU FAKTÖRÜVE İLTİHAP

DMSO tarafından potansiyel bir antitrombotik ajan olarak ifade edilen üçüncü ve dördüncü özellikler, doku faktörü ekspresyonunun inhibisyonu ve anti-inflamatuar aktivitesidir.

Aterotrombotik vasküler bozukluklar sıklıkla KAH, inme ve periferik arter hastalığının altında yatar ve inflamatuar reaksiyonlar oluşturabilen pıhtılaşmanın neden olduğu trombojenik molekülleri içerir.

Pıhtılaşma kademesinde, trombin trombosit yapışmasını ve agregasyonunu destekler. trombositin hücre zarındaki proteazla aktive olan reseptörleri aktive ederek.154

Trombin arteriyel trombojenezde merkezi bir rol oynadığından, çoğu tedavinin amacı Tedavi rejimleri, trombin oluşumunu bloke etmek veya aktivitesini engellemektir.

Doğrudan trombin inhibitörleri, arteriyel veya venöz trombozu önlemek için kullanılan yeni bir antikoagülan sınıfıdır. Doğrudan trombin inhibitörleri, trombositlerin bağlı trombin aktivasyonunu azaltarak, akut koroner sendromlar ve inme gibi durumlar için antiplatelet ajanlar olarak da kullanılabilirler.155 Serbest trombini veya fibrine bağlı trombini inaktive ederek etki ederler.155

Fibrine bağlı trombinin inaktivasyonu, doku faktörü gibi pıhtılaşma zincirindeki yukarı akış moleküllerini bloke ederek sağlanabilir. Bu yaklaşım, trombin kaynaklı trombosit agregasyonunu önlemede doğrudan trombin inhibisyonu kadar etkilidir.154

Machine Translated by Google

Doku faktörü, pıhtılaşma kademesini aktive etmek ve bir dizi proenzimin kademeli aktivasyonunda trombin üretmek için plazma faktörü VIIa ile etkileşime giren bir hücre yüzeyi glikoproteinidir.156

Doku faktörünün en iyi bilinen işlevi, faktör VIIa ile birlikte trombin oluşumuna yol açan ortak bir yol oluşturduğu kan pıhtılaşmasındaki rolüdür.157

Trombin, normalde hemostaz için trombositlerin sinyalleşmesine katkıda bulunduğu ve anormal olarak trombosit aktivasyonunu ve kalp krizi ve felçle sonuçlanabilen arteriyel trombozu tetiklediği yerde ikili bir eylem rolü oynar.158 Trombin'in çok çeşitli işlevleri vardır, ancak birincil rolü, fibrinojenin bir hemostatik tıkacın birincil yapı taşı olan fibrine dönüşümü.159,160 Doku faktörü hemostaz için gerekli olsa da, anormal yukarı regülasyonu trombin oluşumu yoluyla aterotromboza da yol açabilir.

Doku faktörünün trombozdaki kesin rolü belirsizliğini koruyor, ancak aterosklerotik plaklarda mevcut olduğu bulundu ve son çalışmalar doku faktörü pozitif mikropartiküllerin plaklarda en bol bulunan kaynak olduğunu gösteriyor.161

Koroner tromboz, akut MI ve ani kardiyak ölümden , yüksek riskli hassas plakların rüptürü ve ardından doku faktörü maruziyeti sorumludur.162.163 Ayrıca, plak trombojenisitesi, yüksek doku faktörü içeriğinin varlığıyla doğrudan ilişkilidir.164 Bir plak yırtıldığında, plak yüzeyindeki doku faktörü, trombüs oluşumunu tetikleyerek, aşağı yönde arteriyel oklüzyona yol açar.165

Tromboz ve inflamasyon, kan pıhtılaşmasının iki önemli sonucudur ve her ikisi de birbirini destekleyebilir. Doku faktörü, tümü proinflamatuar olan pıhtılaştırıcı aracılar faktör VIIa, faktör Xa ve fibrin üretimi yoluyla hem trombozu hem de iltihabı indükleyebilir.166

Eğer baskılanmış doku faktörünü, hassas aterosklerotik plak oluşumunu ve arteriyel tromboza yol açan trombosit aktivasyonunu baskılayan bir ilaçbulunursa, azaltılabilir ve muhtemelen önlenebilir gibi görünmektedir.

Camici ve arkadaşlarının önemli bir araştırma bulgusunda ortaya çıkan kanıtlar. 167, DMSO'nun bir fare karotid arter yaralanma modelinde doku faktörü ekspresyonunu ve aktivitesini ve ayrıca trombüs oluşumunu baskılayabildiğini gösterdi. Doku nekroz faktörü-a (TNF-α) veya trombin ile uyarılan insan aort endotelyal hücrelerinde doku faktörü ekspresyonunun sırasıyla 19 ve 24 kat arttığı görüldü.167 Bu çalışmada dikkat çekici olan, DMSO'nun TNF-α'nın doku faktörü indüksiyonu ve trombin konsantrasyona bağlı bir şekilde. Aynı çalışmada DMSO, doku faktörü mRNA ekspresyonunu bloke etmenin yanısıra, sinyal iletim yolakları aktive edildikten sonra vasküler hasar ve aterogenezde meydana gelen vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu da inhibe etmiştir.168 DMSO'nun aortik üzerine toksik etkisi yoktur. endotel hücreleri, 12.6 mmol/L'lik kullanılan en yüksek dozlarda bile gözlenmiştir,157a, bu bulgu insan kornea endotel hücrelerinde daha önce desteklenmiştir.169 Bu çalışmadan elde edilen bulgular, DMSO'nun trombosit agregasyonunu inhibe etmek için ilaçsalanımlı stentlere uygulanma potansiyeline sahip olduğu önerisine yol açtı, özellikle DMSO'nun bilinen bilinen paklitaksel ve rapamisin kaynaklı doku faktörü ekspresyonunu baskıladığı gösterildi. ilaçkaplı stentlerde stent trombozunun bir nedenini temsil etmek.170,171

Machine Translated by Google

DMSO'nun insan endotel hücreleri, monositleri ve vasküler düz kas hücrelerinde in vitro olarak TNF-a veya trombin maruziyetine yanıt olarak doku faktörü ekspresyonunu ve aktivitesini konsantrasyona bağlı bir şekilde baskıladığı bulundu. 167 Ayrıca, DMSO'nun insan vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu önlediği de gözlemlendi; bu, koroner tromboz ve MI tedavisinde önemli bir klinik uygulamaya sahip olabilecek bir sonuçtur.167

Özetle, DMSO, kardiyovasküler hastalık ve inmenin önlenmesi için tercih edilen bir ilaçolan aspirine çok benzeyen antiplatelet ve anti-inflamatuar özellikleri birleştirir,172 ancak aspirinden farklı olarak DMSO, koroner artere yol açan alternatif sinyal yolları nı ek olarak bloke edebilen iki özellik daha ekler. sendromlar. Bu iki ek özellik, trombosit agregasyonu üzerindeki anti-serbest radikal etkisi173,174 ve tromboembolizm üzerindeki anti trombin aktivitesi151,167, DMSO'yu herhangi bir etiyolojinin trombojenezi için potansiyel bir tedavi olarak kendi başına bir sınıfa yerleştirir.

DMSO tarafından bu eylemleri araştırmak için yapılan klinik çalışmalar son derece garantili görünüyor.

KLİNİK TOKSİKOLOJİ

Hayvanlarda DMSO toksikolojisi Bölüm 2'de tartışılmaktadır. DMSO'nun yalnızca klinik gözetim altında değil, aynı zamanda evde tedavi olarak satın alınabilecek bir ilaçolarak da yaygın ve sürekli artan kullanımı nedeniyle 1967'de Brobyn5 tarafından kapsamlı bir insan toksikolojisi çalışması rapor edilmiştir. tüketiciler tarafından tezgah üstü.

Brobyn5 tarafından 213 sağlıklı insan gönüllü üzerinde kısa süreli bir çalışma (14 gün) ve uzun süreli bir çalışma (90 gün) gerçekleştirilmiştir. Bu gönüllüler, günlük 1 g/kg/gün %80 DMSO uygulandıktan sonra uzmanlar tarafından periyodik olarak muayene edildi. Bu doz, kullanılan veya önerilen tipik DMSO dozundan 3-30 kat daha yüksek olarak kabul edildi. Spesifik klinik muayeneler, kan ve idrar laboratuvar incelemeleri, oftalmolojik, dermatolojik, kardiyolojik, nörolojik, pulmoner fonksiyon ve kemik iliği çalışmaları ile birlikte tam fizik muayeneleri içeriyordu.5

Bu çalışmanın sonuçları, çok kapsamlı bir toksikoloji çalışması yapıldıktan sonra kısa süreli veya uzun süreli DMSO uygulaması ndan önemli hiçbir olumsuz etkinin gözlenmediği sonucuna varmıştır.5 Günlük uygulanan DMSO'nun küçük yan etkileri arasında cilt tahrişi, mide bulantısı, İnsanlarda olağan tedavi dozunun 3-30 katında DMSO.5 DMSO'nun kesilmesini takiben düzelen sedasyon ve diyare, nispeten çok güvenli bir ilaçolarak göründü ve özellikle, bazı hayvan türlerinde meydana geldiği görülen hiçbir lens değişikliği görülmedi. 3 aylık takipten sonra kapsamlı oftalmolojik muayenelerden sonra herhangi bir denekte saptandı .5 Yüksek ve uzun süreli DMSO uygulaması ndan sonra bu oküler değişikliklerin yokluğu diğer çalışmalarda tam olarak doğrulanmıştır.175–177 Topikal ilaçla ilgili başka bir büyük toksikolojik çalışma yapılmamıştır. Brobyn'in5 raporunu takiben DMSO, ancak DMSO ve intravenöz, oral, dermal ve intravezikal dahil olmak üzere çeşitli yolların uygulanması yla ilgili binlerce makale , advers reaksiyonların nispeten hafif olduğunu ve genellikle konsantrasyonuna ve uygulama şekline bağlı olarak ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir.177–179

İntravenöz uygulamayı takiben, DMSO'nun en iyi belgelenmiş yan etkisi, %40 veya daha fazla solüsyonun intravenöz infüzyonundan sonra intravasküler hemolizdir, bu da hemoglobinin idrarla atılması na neden olabilir.180 Koyu renkli idrar

Machine Translated by Google

bazen böbrek hasarı nın bir belirtecidir, ancak doza bağlı geçici hemoliz ile sonuçlanan hemoglobinüriye rağmen, DMSO uygulaması ndan sonra böbrek fonksiyonunda herhangi bir hasar veya değişiklik meydana gelmez.181 Hemoliz, DMSO'nun eritrositler üzerinde uyguladığı ozmotik değişikliklerle ilişkili görünmektedir. Bir vaka raporunda, dizüri, sıklık ve hematüri ile karakterize bir durum olan eozinofilik sistite bağlı kronik, bol hematüriyi durdurmak için %50 DMSO'nun 50 mL intravezikal instilasyonu başarıyla kullanıldı .182

İntravenöz uygulamadan sonra DMSO ile intravasküler hemoliz, %30'dan daha az bir DMSO solüsyonu kullanılarak önlenebilir.178 Bununla birlikte, aşırı sıvı yüklenmesi ve hipernatremiyi önlemek için DMSO, yüksek oranda seyreltilmiş infüzyon oranları nda, yani %10 oranı nda verilmemelidir. veya daha az.183 DMSO solüsyonu %25 ila %35 konsantrasyon arası nda infüze edilirse aşırı sıvı yüklenmesi önlenebilir.184,185

Herhangi bir yoldan DMSO uygulaması nın can sıkıcı bir yan etkisi, parçalanma ürününün dimetil sülfide pulmoner atılımı nedeniyle sarımsak benzeri bir nefes kokusunu içerir.179 DMSO'dan üretilen bu koku, damardan veya topikal DMSO uygulandığı nda potansiyel olarak çift kör klinik deneylere müdahale edebilir. sülfit kokusu bu tedaviyi alan hastayı kolayca tanımlayacağı için kullanılır. Bununla birlikte, DMSO uygulaması nın neden olduğu koku sorunu, dimetil sülfürü emen ve odayı nispeten kokusuz tutan odaya yerleştirilen keşif ekipmanı ile nötralize edilebilir.

DMSO nispeten güvenli bir ilaçtır. DMSO'nun yan etkileri yaygındır, ancak bunlar genellikle küçüktür ve kullanılan DMSO konsantrasyonu ve uygulama yolu ile ilgilidir.186–188

REFERANSLAR

1. Jacob SW, Bischel M, Herschler RJ. Dimetil sülfoksit (DMSO): Yeni bir konsept farmakoterapi. Curr Ther Res Clin Exp. 1964;6:134-135.
2. Forouzanfar T, Kemler M, Kessels AG, Köke AJ, van Kleef M, Weber WE. Karmaşık bölgesel ağrı sendromu tip I'de çoklu ve tek ağrı yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması : 54 hastanın analizi. Clin J Ağrı. 2002;18(4):234–237.
3. Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Karmaşık bölgesel ağrı nın tedavisi sendromu: Kanıtların gözden geçirilmesi. Can J Anaesth. 2010;57:149–166.
4. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, Zuidhof AJ. Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I'in serbest radikal süpürücülerle tedavisi: Randomize kontrollü bir çalışma. Ağrı. 2003;102(3):297–307.
5. Brobyn RD. Dimetil sülfoksitin insan toksikolojisi. Ann NY Acad Sci. 1975;243:497–506.
6. Rokyta R, Fricová J. Ağrının Ontojeni. Physiol Res. 2012;61(Ek 1):S109–S122.
7. Schaible HG. Ağrı oluşumunun periferik ve merkezi mekanizmaları. Handb Exp Pharmacol. 2007;177:3–28.
8. Cervero F. İçorganların duyusal innervasyonu: İçorgan ağrısının periferik temeli. Physiol Rev. 1994;74(1):95–138.
9. McMahon SB. Deri, derin ve visseral ağrı mekanizmaları. Ağrı Ders Kitabı, 3. baskı, eds. PD Wall ve R. Melzack, Churchill Livingstone, Edinburgh, Birleşik Krallık, 1994; s. 128–153.
10. Burgess Halkla İlişkiler, Perl FR. Özellikle zararlı uyaranlara yanıt veren miyelinli afferent lifler cildin ulasyonu. J Physiol. 1967;190:541-562.

Machine Translated by Google

11. Kerr FWL. Omurilikte nosisepsiyonun nöroanatomik substratları. Ağrı. 1975;1:325–356.

12. Clark D, Hughes J, Gasser HS. En yavaş sinir lifleri grubundaki afferent fonksiyon iletim hızı. J Physiol'um. 1935;114:69-76.
13. Collins WF, Nulsen FE, Randt CT. İnsanda periferik sinir lifi boyutu ve duyu ilişkisi. Arch Neurol. 1960;3:381–385.
14. Torebjork HE, Hallin RG. Sağlam insan derisi sinirlerinde A ve C lif yanıtlarının kontrollü tercihli blokajına eşlik eden algısal değişiklikler. Exp Beyin Arş. 1973;16:321–332.

15. Murinson BB, Griffin JW. C-lif yapısı periferik sinirdeki konuma göre değişir. J Neuropathol Exp Neurol. 2004;63(3):246–254.
16. Craig KD, Weiss SM. Ağrı eşiği belirlemelerinde dolaylı etkiler. J Pers Soc Psikol. 1971;19:53–59.
17. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA ve diğerleri. Nöropatik ağrının farmakolojik yönetimi için öneriler: Genel bir bakış ve literatür güncellemesi. Mayo Clin Proc. 2010;85(3 Ek):S3–S14.
18. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, Rothman M; PRO Uyum Grubu. Hastanın bakış açısının ilaçgeliştirme ve iletişimine dahil edilmesi: 16 Şubat 2001'de Gıda ve İlaç İdaresi'nde Hasta Tarafından Raporlanan Sonuçlar (PRO) Uyumlaştırma Grubu toplantısının geçici görev gücü raporu. Sağlık Değeri. 2003;6(5):522-531.

19. Forouzanfar T, Koke A, van Kleef M, Weber W. Kompleks bölgesel ağrının tedavisi sendrom tipi 1. Eur J Ağrı. 2002;6:105–122.
20. Beecher HK. Güçlü plasebo. J Am Med Doç 1955;159(17):1602-1606.
21. Colloca L, Miller FG. Nocebo etkisi ve klinik uygulama için önemi. Psikosom Med. 2011;73(7):598-603.
22. Panganamala RV, Sharma HM, Heikkila RE, Geer JC, Cornwell DG. Pros taglandin biyosentezinin inhibisyonunda hidroksil radikal süpürücülerinin dimetil sülfoksit, alkoller ve metionalin rolü. Prostaglandinler. 1976;11(4):599–607.
23. Evans MS, Reid KH, Sharp JB Jr. Dimetilsülfoksit (DMSO), periferik sinir C liflerindeki iletimi bloke eder: Olası bir analjezi mekanizması. Neurosci Lett. 1993;150(2):145-148.
24. Funk CD'si. Prostaglandinler ve lökotrienler: Eikosanoid biyolojisindeki gelişmeler. Bilim. 2001;294:1871–1875.
25. Duggan JM. Aspirin alımı ve perfore peptik ülser. Bağırsak. 1972;13(8):631-633.
26. Becker DP, Young HF, Nulsen FE, Jane JA. Dimetil sülfoksitin periferik sinirler üzerindeki fizyolojik etkileri: Ağrının giderilmesinde olası rol. Exp Neurol. 1969;24(2):272–276.
27. Paul MM. Dimetil sülfoksit ile aralıklı tedavi. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):586–598.
28. Lockie LM, Norcross BM. Akut ve kronik kas-iskelet sistemi yaralanmaları ve iltihapları olan 103 hastada dimetil sülfoksitin etkileri üzerine klinik bir çalışma. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):599-602.

29. Blumenthal LS, Fuchs M. Dimetil sülfoksitin çeşitli baş ağrıları, kas-iskelet sistemi ve diğer genel tıbbi bozukluklarda klinik kullanımı. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):572–585.

30. Kneer W, Kühnau S, Bias P, Haag RF. Akut tendopatilerin tedavisinde dimetilsülfoksit (DMSO) jeli. Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize bir çalışma. Fortschr Med. 1994;112(10)::142–146.

31. Matsumoto J. Romatoid artrit hastalarında dimetil sülfoksitin klinik denemeleri Japonya. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):560–568.
32. Penrod DS, Bacharach B, Templeton JY. Torakotomi sonrası insizyonel ağrı için dimetil sülfoksit: Ön rapor. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):493–495.

Machine Translated by Google

33. Asen H. Dimetil sülfoksit: KBB hastalı kları nı n tedavisinde yeni bir kavram. Anne NY Acad Sci. 1967;141(1):451-457.
34. Percy EC, Carson JD. DMSO'nun tenisçi dirseği ve rotator manşet tendinitinde kullanı mı : Çift kör bir çalı şma. Med Sci Spor Egzersiz. 1981;13(4):215–219.
35. Freeman GR. Otolojide DMSO. Laringoskop. 1976;86(7):921–929.
36. Chung OY, Bruehl S. Kompleks bölgesel ağrı sendromu. Curr Tedavi Seçenekleri Neurol. 2003;5:499–511.
37. Bruehl S. Kompleks bölgesel ağrı sendromunun patofizyolojisi üzerine bir güncelleme. Anesteziyoloji. 2010;113(3):713–725.
38. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bughra M, Stanton-Hicks M. Kompleks bölgesel ağrı sendromu: IASP tanı kriterleri geçerli ve yeterince kapsamlı mı ? Ağrı . 1999;83:211–219.
39. Parkitny L, McAuley JH, Di Pietro F, Stanton TR, O'Connell NE, Marinus J, van Hilten JJ, Moseley GL. Karmaşı k bölgesel ağrı sendromunda iltihaplanma: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Nöroloji. 2013;80(1):106–117.
40. Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ. CRPS'de beyin omurilik sı vı sı seviyelerindeki veya proinflamatuar sitokinlerdeki değişiklikler. Ağrı 2005;116:213–219.
41. Maihofner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda mekanik hiperaljezi: TNF-alfa'nı n rolü? Nöroloji 2005;65:311–313.
42. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. İ nflamatuvar mediatörler travma sonrası kompleks bölgesel ağrı sendromunun akut fazı nda değiştirilir. Clin J Ağrı . 2006;22(3):235–239.
43. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. Nöropeptidlerin önemli rolü kompleks bölgesel ağrı sendromu. Nöroloji. 2001;57:2179–2184.
44. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda fokal küçük lif aksonal dejenerasyonun kanı tı -I (refleks sempatik distrofi). Ağrı . 2006;120:235–243.
45. Cossins L, Okell RW, Cameron H, Simpson B, Poole HM, Goebel A. Yetişkinlerde karmaşı k bölgesel ağrı sendromunun tedavisi: Haziran 2000'den Şubat 2012'ye kadar yayı nlanan randomize kontrollü çalı şmaları n sistematik bir incelemesi. Eur J Pain. 2013;17(2):158-173.
46. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. El bileği kı rığı olan hastalarda C vitamini karmaşı k bölgesel ağrı sendromunu önleyebilir mi? Randomize, kontrollü, çok merkezli bir doz-yanı t çalı şması . J Kemik Eklem Cerrahisi Am. 2007;89(7):1424–1431.
47. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanestezik ketamin infüzyon tedavisi: Karmaşı k bölgesel ağrı sendromuna yeni bir terapötik yaklaşı mı n retrospektif bir analizi. Ağrı Med. 2004;5(3):263–275.
48. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. Nöropatik ağrı nı n tedavisi için NMDA reseptörü antag onistleri. Ağrı Med. 2010;11(11):1726–1742.
49. Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A ve diğerleri. Dirençli CRPS hastaları nda subantetik izomerik S(+)-ketaminin etkinliğinin pilot açık etiketli bir çalı şması . Ağrı Med. 2008;9(1):44–54.
50. Sunder RA, Toshniwal G, Dureja GP. Periferik sinir yaralanması nı takiben merkezi sensitizasyonun yönetimi için sempatik bloklarda adjuvan olarak ketamin. J Brakial Plex Perifer Sinir Enj. 2008;25(3):22.
51. van Dieten HE, Perez RS, van Tulder MW, de Lange JJ, Zuurmond WW, Ader HJ, Vondeling H, Boers M. Refleks sempatik distrofi için dimetil sülfoksite karşı asetilsisteinin maliyet etkinliği ve maliyet faydası . Farmakoekonomi. 2003;21(2):139-148.
52. Repine JE, Pfenninger OW, Talmage DW, Berger EM, Pettijohn DE. Dimetil sülfoksit, iyonlaştı rı cı radyasyon veya demir/hidrojen peroksit tarafı ndan üretilen hidroksil radikalinin aracı lı k ettiği DNA çentiklenmesini önler. Proc Natl Acad Sci ABD. 1981;78(2):1001–1003.
53. Rosenblum WI, El-Sabban F. Dimetil sülfoksit (DMSO) ve gliserol, hidroksil radikal süpürücüler, içindeki trombosit agregasyonunu bozar ve yaralı fare pial arteriyollerinin eşlik eden vazodilatasyonunu ortadan kaldı rı r. Felç 1982;13(1):35–39.

Machine Translated by Google

54. Gaspar M, Bovaira M, Carrera-Hueso FJ, Querol M, Jiménez A, Moreno L. Tip 1 kompleks bölgesel ağrı sendromunda %50 dimetil sülfoksit ile topikal tedavi protokolünün etkinliği. Çiftlik Hastanesi 2012;36(5):385–391.
55. Goris RJ. Refleks sempatik distrofinin hidroksil radikal süpürücülerle tedavisi. travma cerrahı. 1985;88(7):330-332.
56. Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van loenen AC. Akut refleks sempatik distrofinin yağlı kremde DMSO %50 ile tedavisi. Acta Anesteziol Scand. 1996;40(3):364–367.
57. van Eijs F, Geurts JW, Van Zundert J, Faber CG, Kessels AG, Joosten EA, van Kleef M. 12 aydan kısa süreli kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I'de omurilik stimülasyonu. Nöromodülasyon. 2012;15(2):144–150.
58. Quisel A, Gill JM, Witherell P. Kompleks bölgesel ağrı sendromu: Hangi tedaviler söz göster? J Fam Pract. 2005;54(7):599-603.
59. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Dimetil sülfoksit (DMSO) içeren topikal diklofenakın, diz osteoartriti için topikal plasebo, DMSO aracı ve oral diklofenak ile karşılaştırıldığında etkinliği ve güvenliği. Ağrı. 2009;143(3):238–245.
60. Bookman AAM, Williams KSA, Shainhouse JZ. Dizdeki primer osteoartrit semptomlarını hafifletmek için topikal bir diklofenak solüsyonunun etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma. CMAJ. 2004;171(4):333–338.
61. Barkin RL. Topikal nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar: İlacın önemi, teslimat ve terapötik sonucun önemi. J Ther'im. 22 Şubat 2012; Baskıdan önce Epub.
62. Roth SH, Fuller P. 75 yaş ve üzeri hastalarda osteoartrit tedavisinde %1.5 (a/a) diklofenak sodyum topikal solüsyonunun havuzlanmış güvenlik analizi. Clin Interv Yaşlanma. 2012;7:127–137.
63. Mostofi FK, Murphy GP, Mettlin C, Sesterhenn IA, Batsakis JG, Khaliq SU, Nadimpalli V, Tahan S, Siders DB, Kollin J. Erken prostat kanseri saptama programında patoloji incelemesi: Amerikan Kanser Derneği'nden sonuçlar- Ulusal Prostat Kanseri Tespit Projesi. Prostat. 1995;27(1):7–12.
64. Hoang BX, Levine SA, Shaw DG, Tran DM, Tran HQ, Nguyen PM, Tran HD, Hoang C, Pham PT. Bir uyarıcı modülatör olarak dimetil sülfoksit ve kanser ağrısı yönetiminde olası rolü. Inflamm Alerji İlaçHedefleri. 2010;9(4):306–312.
65. Hoang BX, Le BT, Tran HD, Hoang C, Tran HQ, Tran DM, Pham CQ ve diğerleri. Metastatik prostat kanserli hastalarda palyatif bakım ve ağrı kesici için dimetil sülfoksit-sodyum bikarbonat infüzyonu. J Ağrı Palliat Bakım Eczacısı. 2011;25(4):350–355.
66. Moul JW, Civitelli K. Viadur (leuprolide asetat implant) ile ileri prostat kanserini yönetmek. Urol Nurs. 2001;21(6):385–388, 393–394.
67. LS'yi işaretler. Prostat kanserli erkeklerin tedavisinde lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon agonistleri: Zamanlama, alternatifler ve 1 yıllık implant. Üroloji. 2003;62(6 Ek 1):36–42.
68. Fowler JE Jr; Viadur Çalışma Grubu. Prostat kanseri için Viadur 12 aylık löprolid implantı ile hasta tarafından bildirilen deneyim. Üroloji. 2001;58(3):430–434.
69. Spruance SL, Stewart JC, Freeman DJ, Brightman VJ, Cox JL, Wenerstrom G, McKeough MB, Rowe NH. Dimetil sülfoksitte topikal %15 idoksuridinin erken uygulanması, herpes simplex labialis'in seyrini kısaltır: Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışma. J Infect Dis. 1990;161(2):191–197.
70. Aliaga A, Armijo M, Camacho F, Castro A, Crosses M, Diaz JL, Fernandez JM, Iglesias L, Ledo A, Mascaro JM. Herpes zoster tedavisinde oral asiklovir ile karşılaştırıldığında dimetil sülfoksitte %40 idoksuridin topikal solüsyonu. Çift kör, çok merkezli bir klinik çalışma. Med Clin (Gemi). 1992;98(7):245–249.
71. Elliott CS, Payne CK. İnterstisyel sistit ve aşırı aktif mesane ile örtüşme. Kör Urol Rep. 2012;13(5):319–326.

Machine Translated by Google

72. You S, Yang W, Anger JT, Freeman MR, Kim J. 'Omics', interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu/mesane ağrısı sendromunu anlamaya yönelik yaklaşımlar. Int Neurourol J. 2012;16(4):159–168.
73. Quillin RB, Erickson DR. İnterstisyel sistit/mesane ağrısı sendromunun yönetimi: Bir üroloji perspektifi. Urol Klinik Kuzey Am. 2012;39(3):389–396.
74. Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S. Enflamatuar tedavisinde dimetil sülfoksit genitoüriner bozukluklar. Üroloji. 1978;11:215.
75. Ek A, Engberg A, Frödin L, Jönsson G. İnterstisyel sistit tedavisinde dimetil-sülfoksit (DMSO) kullanımı. J Urol Nephrol'u tarayın. 1978;12(2):129-131.
76. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. kontrollü bir dimetil sülfoksit çalışması interstisyel sistit. J Urol. 1988;140(1):36–39.
77. Daha Büyükler RD. İnterstisyel sistit için dimetil sülfoksitin (DMSO) kendi kendine uygulanması. Üroloji. 1986;28(1):10–11.
78. Parkin J, Shea C, Sant GR. İnterstisyel sistit için intravezikal dimetil sülfoksit (DMSO)—Pratik bir yaklaşım. Üroloji. 1997;49:105-107.
79. Stewart BH, Branson AC, Hewitt CB, Kiser WS, Straffon RA. İntravezikal DMSO'ya özel referans ile interstisyel sistitli hastaların tedavisi. J Urol. 1972;107(3):377–380.

[PMC içermeyen makale] [PubMed] 80. Shiga KI, Hirano K, Nishimura J, Niiro N, Naito S, Kanaide H. Dimetil sülfoksit, kasılma aparatının Ca2+ duyarlılığını azaltarak tavşan detrüsör kasını gevşetir. Br J Pharmacol. 2007;151(7):1014–1024.
81. Richter B, Hesse U, Hansen AB, Horn T, Mortensen SO, Nordling J. Danimarkalı bir popülasyonda mesane ağrısı sendromu/interstisyel sistit: Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışması Derneği'nin 2008 kriterlerini kullanan bir çalışma. BJU Int. 2010;105(5):660-667.

82. Kushner L, Chiu PY, Brettschneider N, Lipstein A, Eisenberg E, Rofeim O, Moldwin R. İdrar maddesi P konsantrasyonu, intravezikal anestezik kokteylle değil, intravezikal dimetil sülfoksit ile tedavi edilen interstisyel sistit hastalarında idrar sıklığı ve aciliyeti ile ilişkilidir. Üroloji. 2001;57(6 Ek 1):129.
83. Rossberger J, Fall M, Peeker R. İnterstisyel sistit için dimetil sülfoksit tedavisinin kritik değerlendirmesi: Rahatsızlık, yan etkiler ve tedavi sonucu. J Urol Nephrol'u tarayın. 2005;39:73–77.
84. Sant GR. İnterstisyel sistit tedavisinde intravezikal %50 dimetil sülfoksit (Rimso-50). Üroloji. 1987;29(4 İlave):17–21.
85. Stewart BH, Shirley SW. intravezikal dimetil sülfoksit ile daha fazla deneyim interstisyel sistit tedavisi. J Urol. 1976;116(1):36–38.
86. Stewart BH, Persky L, Kiser WS. Tedavide dihil sülfoksit (DMSO) kullanımı interstisyel sistit. J Urol. 1967;98(6):671–672.
87. Ghoniem GM, McBride D, Sood OP, Lewis V. Tek ajan tedavisine yanıt vermeyen interstisyel sistit hastalarında çok ajanlı intravezikal tedavi ile klinik deneyim. Dünya J Urol. 1993;11(3):178–182.
88. Hung MJ, Chen YT, Shen PS, Hsu ST, Chen GD, Ho ES. Dimetil sülfoksit kokteyli ile intravezikal tedavi kullanılarak interstisyel sistit tedavisini etkileyen risk faktörleri. Uluslararası Urogynecol J. 2012;23(11):1533–1539.
89. Amemori S, Iwakiri R, Endo H, Ootani A, Ogata S, Noda T, Tsunada S et al. Kronik inflamatuar hastalıkta sistemik amiloid A amiloidoz komplikasyonu için oral dimetil sülfoksit: Retrospektif bir hasta çizelgesi incelemesi. J Gastroenterol. 2006;41(5):444–449.

90. Salim A.Ş. Ülseratif kolitin tekrarlayan atakları nın yönetiminde oksijen kaynaklı serbest radikal süpürücülerin rolü: Yeni bir yaklaşım. J Lab Clin Med. 1992;119(6):710–717.
91. Pestronk A, Drachman DB. Dimetil sülfoksit, anti-reseptör antikor titrelerini azaltır deneysel myastenia gravis. Doğa. 1980;288(5792):733-734.

Machine Translated by Google

92. Pestronk A, Teoh R, Sims C, Drachman DB. Dimetil sülfoksitin sıçandaki asetilkolin reseptörlerine hümoral bağışıklık tepkileri üzerindeki etkileri. Clin Immunol Immunopatol. 1985;37(2):172–178.
93. Kim R, Liu W, Chen X, Kreder KJ, Luo Y. İntravezikal dimetil sülfoksit, transgenik deneysel otoimmün sistit modellerinde akut ve kronik mesane iltihabını inhibe eder. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:937061.
94. Lotz M, Villiger P, Hugli T, Koziol J, Zuraw BL. İnterlökin-6 ve interstisyel sistit. J Urol. 1994;152(3):869-873.
95. de la Torre JC, Rowed DW. DMSO: Yeni bir solunum uyarıcısımı? J Clin Pharmacol. 1974;14(7):345–353.
96. de la Torre JC, Rowed DW, Kawanaga HM, Mullan S. Dimethyl sulfoxide in the tedavi deneysel beyin kompresyonu. J Nöroşirürji. 1973;38(3):345-354.
97. Klein HA, Samant S, Herz B, Pearlman H. Erişkin solunum sıkıntısı sendromunda dimetil sülfoksit: Ön raporun özeti. Ann NY Acad Sci. 1983;411:389–390.
98. Mann A, Erken GL. Akut solunum sıkıntısı sendromu. Missouri Med. 2012;109(5):371–375.
99. Kyle RA, Greipp PR. Amiloidoz (AL). 229 vakada klinik ve laboratuvar özellikleri. Mayo Clin Proc. 1983;58(10):665-683.
100. Isobe T, Osserman EF. DMSO'nun Bence-Jones proteinleri, amiloid fibrilleri ve kazein kaynaklı amiloidoz üzerindeki etkileri. Amiloidozda, ed . O. Wagelius, A. Pasternak. Academic Press, Londra, Birleşik Krallık, 1976, s. 247.
101. Malek RS, Wahner-Roedler DL, Gertz MA, Kyle RA. Mesanenin primer lokalize ami loidozu: Dimetil sülfoksit tedavisi ile deneyim. J Urol. 2002;168(3):1018–1020.
102. van Rijswijk MH, Ruinen L, Donker AJ, de Blécourt JJ, Mandema E. AA amiloidozunun tedavisinde dimetil sülfoksid. Ann NY Acad Sci. 1983;411:67-83.
103. Iwasaki T, Hamano T, Aizawa K, Kobayashi K, Kakishita E. Dimetil sülfoksit ile başarılı bir şekilde tedavi edilen multipl miyelom ile ilişkili bir pulmoner ami loidoz vakası. Acta Hematol. 1994;91(2):91-94.
104. Sutani A, Tabe K, Nagata M, Kuramitsu K, Shimizu Y, Sakamoto Y. Dimetil sülfoksit ile pulmoner amiloidoz tedavisi—Bir vaka sunumu. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2004;42(9):825-830.
105. Ravid M, Shapira J, Lang R, Kedar I. Sistemik amiloidozlu 13 hastada uzun süreli dimetilsülfoksit tedavisi. Ann Rheum Dis. 1982;41(6):587-592.
106. Hinchcliff M, Varga J. Sistemik skleroz/skleroderma: Tedavi edilebilir bir çoklu sistem hastalığı. Aile Hekimiyim. 2008;78(8):961–968.
107. Gries G, Bublitz G, Lindner J. Dimetil sülfoksitin bağ dokusu bileşenleri üzerindeki etkisi. (Klinik ve deneysel araştırmalar). Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):630-637.
108. Frommhold W, Bublitz G, Gries G. Işınlama sonrası subkutan plakların tedavisi için DMSO kullanımı. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):603-612.
109. Scherbel AL. Perkütan dimetil sülfoksitin sistemik sklerozun deri bulguları üzerine etkisi. Ann NY Acad Sci. 1983;411:120–130.
110. Williams HJ, Furst DE, Dahl SL, Steen VD, Marks C, Alpert EJ, Henderson AM, Samuelson CO Jr, Dreyfus JN, Weinstein A. Tedavi için topikal dimetil sülfoksit ve normal salini karşılaştıran çift kör, çok merkezli kontrollü çalışma sistemik sklerozlu hastalarda el ülserleri. Artrit Rheum. 1985;28(3):308–314.
111. Corti R., Farkouh ME, Badimon, JJ. Hassas plak ve akut koroner sendromlar. J Med'im. 2002;113:668–680.
112. Gijsen F, van der Giessen A, van der Steen A, Wentzel J. İnsan koroner arterlerinde kesme gerilimi ve ileri ateroskleroz. J Biyomek. 2013;46(2):240–247.

Machine Translated by Google

113. Davi G, Pathono G. Trombosit aktivasyonu ve aterotromboz. N Engl J Med. 2007;357:2482–2494.

114. Seçci SM. İskemik kalp hastalığında trombosit fonksiyonu. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;61(2):166-174.

115. Seçci SM. Koroner sendromların önlenmesinde antiplatelet tedavi: Etki şekli, yararları, sakıncaları. J Cardiovasc Pharmacol. 2012;61(2):166-174.

116. Akut koroner sendromlu hastalarda Sibbing D, Orban M, Massberg S. Potent P2Y12 reseptör inhibitörleri. Ajanlar, endikasyonlar, klinik uygulamada dikkate alınması gereken konular. Hammostazoloji. 2013;33(1):9–15.

117. Ruggeri ZM. Aterotrombozda trombositler. Nat Med. 2002;8:1227–1234.

118. Yuhki K, Kashiwagi H, Kojima F, Kawabe J, Ushikubi F. Kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde prostanoidlerin rolleri. Int Angiol. 2010;29(2 Ek):19–27.

119. Antitrombotik Deneme Uzmanları nın İşbirliği. Yüksek riskli hastalarda ölüm, miyokard enfarktüsü ve inmenin önlenmesi için randomize antiplatelet tedavi denemelerinin ortak meta-analizi. BMJ. 2002;324:71–86.

[PubMed] 120. Patrono C, Garc Rodruez LA, Landolfi R, Baigent C. Aterotrombozun önlenmesi için düşük doz aspirin. N Engl J Med. 2005;353:2373–2383.

121. Savi P, Herbert JM. Semin Tromb Hemost. Klopidogrel ve tiklopidin: Aterotrombozun önlenmesi için P2Y12 adenosin difosfat reseptör antagonistleri. Semin Tromb Hemost. 2005;31(2):174–183.

122. Thomson RM, Anderson DC. İskemik inmenin önlenmesi için aspirin ve klopidogrel. Curr Neurol Neurosci Temsilcisi 2013;13(2):327.

123. Jørgensen L. Domuz miyokard ve tavşan böbreklerinin mikro dolaşımında ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu. J Tromb Haemost. 2005;3(6):1119-1124.

124. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Klopidogrel yanıt değişkenliği: Mevcut durum ve gelecek talimatlar. Tromb Haemost. 2009;102(1):7–14.

125. Trenk D, Kristensen SD, Hochholzer W, Neumann FJ. Klinik çalışmalarda tedavi sırasında yüksek trombosit reaktivitesi ve P2Y12 antagonistleri. Tromb Haemost. 2013;109(5):834-845.

126. Bates Acil Servis, Lau Tuvalet, Angiolillo DJ. Klopidogrel-ilaçetkileşimleri. Coll Cardiol'um. 2011;57(11):1251–1263.

127. Kararsız Anginada Tekrarlayan Olayları Önlemek İçin Klopidogrel Deneme Araştırmacıları. ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda aspirine ek olarak klopidogrelin etkileri. N Engl J Med. 2001;345:494-502.

128. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Doppler embolik sinyal tespiti kullanılarak değerlendirilen semptomatik karotis stenozunda klopidogrel ve aspirin ile ikili antitrombosit tedavi: Semptomatik Karotis Stenozu (CARESS) çalışmasında Clopidogrel ve Aspirin for Reduction of Emboli. Dolaşım. 2005;111(17):2233–2240.

129. Kreutz RP, Nystrom P, Kreutz Y, Miao J, Kovacs R et al. Diyabetik hastalarda klopidogrel ve aspirin tedavisi sırasında prostaglandin E1 (PGE1) ile trombosit agregasyonunun inhibisyonu. Trombositler. 2013;24(2):145–150.

130. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P et al. Aterotrombotik olayların önlenmesi için tek başına aspirine karşı klopidogrel ve aspirin. N Müh. J Med. 2006;354(16):1706-1717.

131. Jeong YH, Park Y, Kim IS, Yun SE, Kang MK, Hwang SJ, Kwak CH, Hwang JY. Karmaşık lezyonlar için ilaçsalınımlı stent implantasyonundan sonra ikili antiplatelet tedaviye ek silostazol ile trombosit inhibisyonunu arttırdı. Tromb Haemost. 2010;104(6):1286–1289.

132. Ueno M, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Trombosit trombin reseptör antagonistlerinin etki mekanizması ve klinik gelişimi. Uzman Rev Kardiyovasküler Ther. 2010;8(8):1191–200.

133. Yang J, Xu K, Seiffert D. Trombin reseptör antagonistleri geliştirmenin zorlukları ve vaatleri. En Son Pat Kardiyovasküler İlaçDiskovu. 2010;5(3):162–170.

Machine Translated by Google

134. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MAÇ Müfettişleri. Aspirin ve klopidogrel, yüksek riskli hastalarda yakın zamanda görülen iskemik inme veya geçici iskemik ataktan sonra tek başına klopidogrel ile karşılaştırıldığında (MATCH): Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma. Lancet. 2004;364(9431):331–337.
135. Beyaz JG. Trombosit mikrotübülleri ve mikrofilamentler: Sitokalasin B'nin yapı ve fonksiyon üzerindeki etkileri. Trombosit Agregasyonunda, ed . J. Caen. Masson, Paris, Fransa, 1971, s. 30.
136. Beyaz JG, Rao GH, Gerrard JM. İyonofor A23187'nin kan trombositleri üzerindeki etkileri I. Agregasyon ve sekresyona etkisi. J Pathol'um. 1974;77(2):135-149.
137. Hynie S, Lanefelt F, Fredholm BB. Etanolün insan lenfosit siklik AMP seviyeleri üzerindeki etkileri. In vitro: İzoproterenol, prostaglandin E2 veya adenosin stimülasyonuna yanıtın güçlendirilmesi. Acta Pharmacol Toxicol (Kopenhag). 1980;47(1):58-65.
138. Görög P, Kovács IB. Topikal olarak uygulanan dimetil sülfoksitin antiartritik ve antitrombotik etkileri. Ann NY Acad Sci. 1975;243:91-97.
139. Pace DG, Kovacs JL, Klevans LR. Dimetil sülfoksit, kısmen tıkanmış köpek koroner damarlarında trombosit agregasyonunu inhibe eder. Ann NY Acad Sci. 1983;411:352–356.
140. Levett JM, Johns LM, Grina NM, Mullan BF, Kramer JF, Mullan JF. Dimetil sülfoksitin iskemik köpek miyokardındaki sistemik ve serebral hemodinamik değişkenler üzerindeki etkileri. Kritik Bakım Med. 1987;15(7):656-660.
141. Rogers KC, Faircloth JM, Finks SW. Perkütan koroner damarlarda silostazol kullanımı girişimler. Anne Farmakoter. 2012;46(6):839-850.
142. Yang Y, Luo J, Kazumura K, Takeuchi K, Inui N, Hayashi H, Ohashi K, Watanabe H. Silostazol, insan nötrofillerinin FMLP ve mekanizmaları tarafından uyarılan HUVEC'lere yapışmasını baskılar. Hayat Bilimi. 2006;79(7):629–636.
143. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-trombosit tedavisi: Fosfodiesteraz inhibitörleri. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(4):634-646.
144. Hidaka H, Asano T. İnsan kan trombositi 3':5'-siklik nükleotid fosfodiesteraz. Düşük Km ve yüksek Km fosfodiesteraz izolasyonu. Biochim Biophys Acta. 1976;429:485–497.
145. Rondina MT, Weyrich AS. Anti-trombosit tedavisinde fosfodiesterazların hedeflenmesi. Handb Exp Pharmacol. 2012;210:225–238.
146. Marcus AJ, Safier LB. Tromboregülasyon: Hemostaz ve trombozda trombosit reaktivitesinin çok hücreli modülasyonu. FASEB J. 1993;7(6):516–522.
147. Vane JR, Anggård EE, Botlama RM. Vasküler endotelin düzenleyici işlevleri. N Engl J Med. 19905;323(1):27–36.
148. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitrik oksit: Fizyoloji, patofizyoloji ve farmakoloji. Pharmacol Rev. 1991;43(2):109–142.
149. LaHann TR, Horita A. Dimetil sülfoksitin (DMSO) prostaglandin sentezi üzerindeki etkileri tat. Proc West Pharmacol Soc. 1975;18:81-82.
150. Dorn GW 2nd, Liel N, Trask JL, Mais DE, Assey ME, Halushka PV. Akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda artan trombosit tromboksan A2/prostaglandin H2 reseptörleri. Dolaşım. 1990;81(1):212–218.
151. Asmis L, Tanner FC, Sudano I, Luscher TF, Camici GG. DMSO, siklooksijenaz-1 inhibisyonu yoluyla insan trombosit aktivasyonunu inhibe eder. İlaçlı stentler için yeni bir ajan mı ? Biochem Biophys Res Komün. 2010;391:1629-1633.
152. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Steroid olmayan antienflamatuar ilaçların kardiyovasküler güvenliği: Ağ meta analizi. BMJ. 2011;342:c7086.
153. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Seçici siklo-oksijenaz-2 inhibitörleri ve geleneksel nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar aterotromboz riskini artırır mı ? Randomize çalışmaların meta analizi. BMJ. 2006;332(7553):1302-1308.

Machine Translated by Google

154. Martorell L, Martí nez-González J, Rodriguez C, Gentile M, Calvayrac O, Badimon L. Aterotrombozda trombin ve proteazla aktive olan reseptörler (PAR'ler). Tromb Haemost. 2008;99(2):305–315.

155. Xiao Z, Theroux P. Terapötik konsantrasyonlarda fraksiyone olmayan heparin ile trombosit aktivasyonu ve düşük moleküler ağ ı rlı klı heparin ve doğ rudan trombin inhibitörü ile karşı laştı rmalar. Dolaşı m. 1998;97:251–256.
156. Winstanley L, Chen R. İ skemik inmenin birincil ve ikincil önlenmesi için yeni trombin ve faktör Xa inhibitörleri. CNS Nörol Bozukluğ u İ laçHedefleri. 2013;12(2):242–251.
157. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, de Winter RJ, James SK. Klinik uygulamada P2Y12 trombosit inhibisyonu. J Tromb Trombolizi. 2012;33(2):143–153.
158. Sambrano GR, Weiss EJ, Zheng YW, Huang W, Coughlin SR. Trombin sinyalinin trombositlerdeki hemostaz ve trombozdaki rolü. Doğ a. 2001;413(6851):74-78.
[PMC içermeyen makale] [PubMed] 159. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez OA, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V. Doku faktörü, insan aterosklerotik plakları nı n trombojenitesini modüle eder. Dolaşı m. 1997;95:594-599.
160. Moons AH, Levi M, Peters RJ. Doku faktörü ve koroner arter hastalı ğ ı . Kardiyovasküler Araş. 2002;53:313–325.
161. Owens AP 3rd, Mackman N. Aterotrombozda doku faktörünün rolü. Curr Ateroskler Tem . 2012;14(5):394–401.
162. Mackman N. Hemostaz, tromboz ve vasküler gelişimde doku faktörünün rolü. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2004;24(6):1015-1022.
163. Mackman N. Hemostaz ve trombozda doku faktörünün rolü. Kan Hücreleri Mol Dis. 2006;36(2):104-107.
164. Wolberg AS, Direk AE. Doku faktörü ve faktör VIIa—Hemostaz ve ötesi. trombüs Araş. 2012;129(Ek 2):S1–S4.
165. Jude B, Zawadzki C, Susen S, Corseaux D. Kardiyovaskülerde doku faktörünün uygunluğ u hastalı k. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005;98(6):667-671.
166. Libby P, Simon DI. Enflamasyon ve tromboz: Pı htı kalı nlaşı r. Dolaşı m. 2001;103(13):1718-1720.
167. Camici GG, Steffel J, Akhmedov A, Schafer N, Baldinger J, Schulz U, Shojaati K et al. Dimetil sülfoksit doku faktörü ekspresyonunu, trombüs oluşumunu ve vasküler düz kas hücresi aktivasyonunu inhibe eder: İ laçkaplı stentler için potansiyel bir tedavi stratejisi. Dolaşı m. 2006;114(14)::1512–1521.
168. Gerthoffer WT. Vasküler düz kas hücre göçünün mekanizmaları . Çevre Res. 2007;100(5):607-621.

169. Bourne WM, Shearer DR, Nelson LR. Gliserol, dimetilsülfoksit, 1,2-propandiol ve 2,3-bütandiol'e karşı insan kornea endotelyal toleransı . Kriyobiyoloji. 1994;31:1–9.
170. Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, Zimmermann D, Zimmerling P, Luscher TF, Tanner FC. Rapamisin, ancak FK-506'yı değ il, endotel doku faktörü ekspresyonunu arttı rı r: İ laçkaplı stent tasarı mı için ç karı mlar. Dolaşı m. 2005;112:2002–2011.
171. Stahli BE, Camici GG, Steffel J, Akhmedov A, Shoojati K, Graber M, Luscher TF, Tanner FC. Paklitaksel, c-Jun terminal NH2 kinaz aktivasyonu yoluyla trombin kaynaklı endotel doku faktörü ekspresyonunu arttı rı r. Çevre Res. 2006;99:149–155.
172. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Kardiyovasküler hastalı kları n önlenmesi için aspirin dozu: Sistematik bir derleme. JAMA. 2007;297(18):2018–2024.
173. Violi F, Ghiselli A, Iuliano L, Alessandri C, Cordova C, Balsano F. Trombosit fonksiyonu üzerindeki hidroksil radikal temizleyicilerinin etkisi. Hemostaz. 1988;18(2):91-98.
174. Nishimura H, Rosenblum WI, Nelson GH, Boynton S. EDRF oluşumunu değ iştiren ajanlar, in vivo beyin arteriolar endotelinin antiplatelet özelliklerini değ iştirir. J Physiol'um. 1991;261(1 Puan 2):H15–H21.
175. Shirley HH, Lundergan MK, Williams HJ, Spruance SL. Sklerodermanı n dimetil sülfoksit tedavisi ile oküler değ işikliklerin olmaması . Farmakoterapi. 1989;9(3):165–168.

Machine Translated by Google

176. Garcia CA. Dimetil sülfoksitin oküler toksikolojisi ve retinitis pigmentosa üzerindeki etkileri. Ann NY Acad Sci. 1983;411:48–51.
177. Rubin LF. Dimetil sülfoksitin toksikolojik güncellemesi. Ann NY Acad Sci. 1983;411:6–10.
178. Jacob SW, de la Torre JC. Kardiyak ve CNS barajı'nda dimetil sülfoksitin farmakolojisi yaş. Pharmacol Rep. 2009;61(2):225–235.
179. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Dimetil sülfoksitin multidisipliner kullanı'mı: Farmakolojik, hücresel ve moleküler yönler. Biochem Pharmacol. 2003;65(7):1035-1041.
180. Waller FT, Tanabe CT, Paxton HD. Yüksek kafa içi basıncı'nı'n tedavisi dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 1983;411:286-292.
181. Muther RS, Bennett WM. Dimetil sülfoksitin insanda böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri. JAMA. 1980;244(18):2081–2083.
182. Sibert L, Khalaf A, Bugel H, Sfaxi M, Grise P. İntravezikal dimetil sülfoksit enjeksiyonları, eozinofilik sistite bağlı bol hematürinin semptomatik tedavisinde faydalı olabilir. J Urol. 2000;164(2):446.
183. Marshall LF, Camp PE, Bowers S. Kafa içi hipertansiyon tedavisi için Dimetil sülfoksit: Bir ön deneme. Nöroşirürji. 1984;4(6):659-663.
184. Karaca M, Bilgin U, Akar M, de la Torre JC. Dimetil sülfoksit, kapalı kafa travması'ndan sonra ICP'yi düşürür. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40:113–114.
185. Kulah A, Akar M, Baykut L. Ciddi kapalı kafa travması sonrası beyin şişmesi ve kafa içi basıncı artışı olan hastaları'n tedavisinde dimetil sülfoksit. Nöroşirürji. 1990; 33: 177-180.
186. Jacob SW, Herschler R. DMSO'nun Farmakolojisi. Kriyobiyoloji. 1986;23:14–27.
187. Smith ER, Hadidian Z, Mason MM. Tek ve tekrarlanan doz toksisitesi dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):96-109.
188. Willhite CC, Katz PI. Toksikoloji güncellemeleri. Dimetil sülfoksit. J Appl Toksikol. 1984;4(3):155–160.

Machine Translated by Google

4 Genetikte DMSO

İ YONLAŞTIRICI RADYASYONDAN KORUNMA

Dimetil sülfoksitin (DMSO) en önemli biyolojik özelliklerinden biri, hücreleri radyasyon hasarı ndan koruma yeteneğ idir.1 DMSO, çeşitli memeli modellerinde ve in vitro preparatlarda indüklenen radyasyon hasarı nı onarmak iç in bir dizi çalı şmada kullanı lmı ştı r.2 Memeli hücrelerine verilen bu tür radyasyon hasarı genellikle deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı nı içerir. DNA molekülleri, birbirine zı t yönlerde çalı şan ç ift sarmallı sarmallardı r. Memelilerde, DNA'nı n ço ğ u, hücre çekirdeğ inin içinde kromatin adı verilen yoğ un ip benzeri bir lif içinde depolanı r.

DNA, bir tarafı na bağ lı bir deoksi riboz şekeri ve diğ er tarafı na bağ lı bir fosfat grubundan oluşan ve nükleotid adı verilen dört azotlu bazı n yapı taşları ndan oluşur. Bazlar adenin (A), timin (T), gua nine (G) ve sitozinden (C) oluşur (Şekil 4.1). Bu nükleotitlere bitişik olan fosfatlar ve şekerler, uzun bir polimer ve transkripsiyon adı verilen bir işlem olan ç ift sarmal oluşturmak iç in bağ lanı r.

DNA'nı n dı ş iplikleri, nükleotitlerin şeker ve fosfat kı sı mları ndan, orta kı sı mlar ise azotlu bazlardan oluşur. DNA'nı n iki sarmalı ndaki azotlu bazlar, pürin ile pirimidin (A her zaman T ile, G her zaman C ile) eşleşir ve zayı f hidrojen bağ ları yla bir arada tutulur.

Her canlı hücrede genetik bilginin koruyucusu olarak, DNA'nı n bütünlüğ ü ve kararlı lı ğ ı yaşam iç in esastı r.

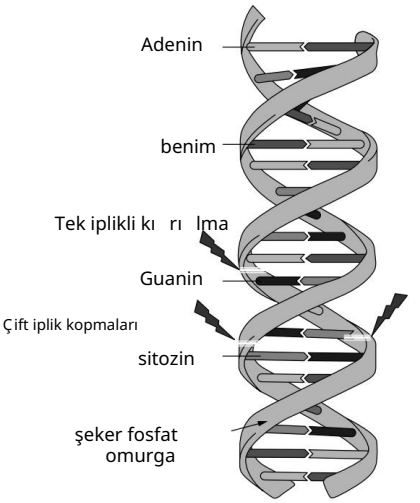
Ökaryotik hücrelerde, DNA aktif olduğ unda, kodu haberci RNA'ya kopyalanı r, daha sonra DNA bilgisini protein üretmek iç in hücre sitoplazması ndaki ribozomal fabrikalara taşı r. Riboda bu şekilde oluşturulan proteinlerin bazı ları , büyüyen protein zincirini uzatmak iç in birbirine bağ lanan amino asitlerden oluşur, buna translasyon adı verilir.

İ nsanlarda, DNA zinciri kopmaları , hücre iç i metabolitlerin doğ rudan saldı rı sı ndan ve spontan DNA bozulması ndan her gün hücre başı na on binlerce sı klı kta ortaya ç kan yaygı n bir günlük olaydı r.3 DNA üzerindeki bu günlük saldı rı ya rağ men, iplik kopmaları genellikle kolayca düzeltilebilir. hücrenin kullanabileceğ i bir dizi onarı m süreciyle. DNA yapı sı ndaki bu lezyonlar, çeşitli tepki reaksiyonları nı başlatan hasar sensörleri tarafı ndan tespit edilir.4

Bu onarı m süreçleri, genomunun bütünlüğ ü ve organizmanı n hayatta kalması iç in hayati öneme sahiptir. Tel kopmaları , örneğ in reaktif oksijen türlerinden (ROS) kaynaklanan mekanik stres, iyonlaştı rı cı radyasyon ve kimyasal hasardan da kaynaklanabilir.

1960'larda yapı lan önemli deneyler, nitrojen bazları A–T oranları nı n ve G–C tüm canlı larda sabittir.

Machine Translated by Google



ŞEKİL 4.1 (Renkli eke bakın.) İyonlaştırıcı radyasyon iki tür kırılma oluşturabilir: (1) şeker fosfat omurgası nda veya (2) DNA'nın baz çiftlerinde. Bu kopmalar, tekli (sarmal) veya çift DNA iplik kopmaları na (sarmallar) neden olabilir. Doğrudan DNA hasarı, radyasyon parçacıkları bir veya iki DNA zincirini fiziksel olarak kırdığı nda meydana gelir. Radyasyon, DMSO için bir onarım hedefi olan DNA'ya zarar vermek için zararlı serbest radikaller oluşturduğunda dolaylı hasar meydana gelir. Tek zincirli DNA kırılmaları, çift zincirli DNA kırıkları ndan daha fazla hasara meyillidir, çünkü daha fazla toksik ajan, tek zincirli DNA bölgelerini çift zincirden daha fazla hedef alır. Tek zincir kırıkları nın iyonlaştırıcı radyasyonu hücre tarafından, hücre için öldürücü olabilen çift sarmal kopmaları nın benzer iyonlaştırıcı radyasyonunun hücre onarımından daha kolay onarılır. Çift zincirli DNA kırıkları, çeşitli kanser türleri de dahil olmak üzere birçok hastalığın nedenidir.

DNA'nın zarar görmesi, yeni hücreler üretmek için genetik talimatları n kaybına neden olabilir ve her canlı organizmanın iyi işleyişini ve gelişimini bozabilir. Bununla birlikte, DNA inert değildir ve diğer herhangi bir biyolojik molekül gibi, sürekli olarak çevreden gelen hasarın hedefidir ve tamir edilmezse metabolik işlev bozukluğu, mutasyon ve potansiyel olarak hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, tüm hücreler, DNA'larına zarar verdikten sonra hayatta kalmalarını optimize etmek için evrimleşmiş bir dizi onarım yolu içerir.

Genomik DNA hasarını takip eden bu onarım yollarından biri, DNA onarımını, hücre döngüsünün durdurulmasını ve nihayetinde hücre ölümünü koordine eden DNA hasar yanıtıdır.5

Bu süreç normal metabolik fonksiyondaki değişiklikleri en aza indirmek için çalışan hücre döngüsü kontrol noktalarını ve DNA onarım/hasar kontrol yollarını içeren karmaşık bir sinyal ağıdır.

DNA hasar tepkisi, kromatin yapısı, DNA replikasyonu, hücre büyümesi ve hücre döngüsü durumunu içeren çeşitli hücresel bileşenler ve işlemlerden etkilenir. DNA hasar yanıtı başarısız olduğunda, genomik kararsızlık ve çeşitli insan sendromları, özellikle kanser ortaya çıkabilir. Paradoksal olarak, DNA'ya zarar veren ajanlar bazen kanser tedavisinde kullanılır ve DNA hasar yanıt proteinlerini, hücre döngüsünü ve kanser farklılaşma terapisini hedef alan ilaçlar şu anda potansiyel yeni antikanser ajanları olarak keşfedilen heyecan verici bir alandır.

Machine Translated by Google

Daha sonra gözden geçirildiği üzere, DMSO'nun hücreleri aşırı ROS ve hidroksil radikal oluşumundan kaynaklanan serbest radikal hasarı dahil olmak üzere genotoksik stresten koruduğu gösterilmiştir. DMSO ayrıca DNA iplik kopması onarımını hızlandırabilir veya iyonlaştırıcı radyasyondan DNA'nın zarar görmesini önleyebilir. Bununla birlikte, bu basit polar molekülün zararlı uyaranlara maruz kalan hücrelere koruma sağlamadaki olağanüstü biyolojik eylemlerini geniş ölçüde açıklayabilecek DMSO faaliyetleri şemsiyesi altındaki bir özelliğe işaret etmek bir zorluk olmaya devam etmektedir.

TEK VE ÇİFT TELLİ DMSO KORUMASI

DNA KIRILMALARI

DNA hasar sinyali ve onarım yolları ndaki eksikliklerin insanlarda gelişen kanserlerin hepsi olmasa da çoğu için temel olduğuna dair artan kanıtlar var. DNA hasarına hücre yanıtı, hücre döngüsünün durdurulması nı ve DNA onarımı ile ilişkili bir gen alt kümesinin transkripsiyonel ve transkripsiyonel aktivasyonunu içeren DNA hasar yanıt yolunu aktive etmektir. Transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel aktivasyonlar, bir genin DNA düzeyinde artan ekspresyonunu içerir.
RNA (transkripsiyon) ve transkripsiyon ve translasyon (posttranskripsiyonel) arası ndaki RNA düzeyinde. Hücre döngüsü durması, DNA hasarı meydana geldiğinde meydana gelir ve hasar onarılana kadar devam eder. Hasar onarılamazsa hücre, apoptoz veya programlı hücre ölümü emri vererek intihar eder. Bir bakıma, apoptoz genellikle diğer hücrelerin ölmesini engelleyebilen bir savunma tepkisidir.

Etkilenen hücreler DNA hasarına yanıt veremezse veya onaramazsa, genetik dengesizlik ortaya çıkabilir ve bu da hastalık, özellikle kanser gelişimi riskini artırır. Memeli hücrelerinde gelişebilecek en tehlikeli DNA hasarı türü, DNA çift sarmal kopmaları indüklendiğinde meydana gelir. DNA çift sarmal kırıkları, x-ışınları ve gama ışınlarından gelen iyonize radyasyonla oluşturulabilen potansiyel olarak öldürücü lezyonlardır6 (Şekil 4.1). İyonlaştırıcı radyasyonun yanısıra, DNA çift sarmal kopmaları, ROS gibi serbest radikallerin hücre içinde aşırı oluşumundan kaynaklanabilir. ROS, hücre içi oksidatif stres hasarı oluşturarak mitokondriyi hedefleyebilir.6

Hücreler radyasyon hasarına n hafif biçimlerine adapte olabilse de, özellikle DNA'nın yalnızca bir zinciri hasar görmüşse, yüksek dozda radyasyon, hücrelerin DNA'yı iyonlaştırıcı hasardan sabitlemek için sahip olduğu savunma sürecini alt edebilir. Bununla birlikte, kopmalar tarafından oluşturulan iki DNA ucunun birbirinden fiziksel olarak ayrışması nedeniyle hücreler, DNA çift sarmal kopmalarını düzeltmekte zorlanırlar ve onarımın gerçekleştirilmesi zorlaşır. DNA çift sarmal kırıkları nı kendi kendine tamir edemeyen ve apoptoza uğramayan hücreler kanserli hale gelebilir.

Memeli hücrelerinin DNA çift zincir kırıkları nı onarmak için homolog rekombinasyon veya homolog olmayan uçbirleştirme (NHEJ) ile iki yöntemi vardır. İlk yöntem, hasarlı DNA'yı onarmak için şablon olarak bir kopya DNA seti kullanır ve ikinci yöntem (NHEJ) kırılmayı dış etki olmaksızın doğrudan onarabilir.7 DNA onarımı nın ilk yöntemi, homolog rekombinasyon, daha çok NHEJ'den daha doğrudur, çünkü onarımın doğru yapıldığından emin olmak için şablonundaki hasarsız DNA zincirini kullanır ve işlemde hiçbir nükleotit kaybolmaz.

Machine Translated by Google

genellikle NHEJ ile olur. Hücrenin, bir kırılmayı onarmak için homolog rekombinasyonun mu yoksa NHEJ'nin mi kullanılacağını nasıl belirlediği tam olarak aydınlatılmamıştır.

Anahtar gendeki bir DNA çift sarmal kırılmasının, hücreyi tamamen öldürmek veya hücrenin daha karmaşık apoptoz sürecini tetiklemesine neden olmak için yeterli olduğu tahmin edilmektedir.8

Çift sarmallı DNA kırıkları, memeli hücresi tarafından, bu hasarı meydana gelir gelmez onarmak için güçlü yöntemler kullanılarak onarılabilir.9 DMSO'nun çift sarmallı DNA kopmalarının onarılmasına nasıl yardımcı olabileceğini anlamak için, memeli hücresinin bu türe verdiği yanıtı gözden geçirin. genotoksik hasarın sırası dır. İlk olarak, çift sarmallı DNA kopmaları nın patolojik biçimleri NHEJ tarafından onarılır, çünkü bunlar genellikle yakındaki bir homoloji donörü bulunmadığında ortaya çıkar.10 Çift sarmallı DNA kopmalarının yaygın nedenleri iyonlaştırıcı radyasyon (Şekil 4.1) ve aşırı aktif oksidatif metabolizma.11

X-ışınları ve gamaışınlarından gelen iyonlaştırıcı radyasyon, her gün 300 milyon iyonlaştırıcı parçacık/saat hızında insan vücudundan geçer ve bunu yaparken de yolları boyunca sudan serbest radikaller oluştururlar. Radyasyon hasarı canlı hücre içindeki DNA'ya iki şekilde çarpabilir: birincisi, DNA atomlarını iyonize ederek ve onları iyonlara dönüştürerek ve ikincisi, su moleküllerini iyonize ederek DNA molekülleriyle reaksiyona girebilecek ve DNA moleküllerine zarar verebilecek serbest radikaller üreterek. Bu şekilde oluşan serbest radikaller, tek ve çift zincir kırılmalarını indükleyerek DNA'ya zarar verebilir. Bu kırılmalar, hasarlı DNA'yı rezeke etmek için bir nükleaz, yeni DNA'yı doldurmak için bir polimeraz ve DNA iplikçiklerinin bütünlüğünü yeniden sağlamak için bir ligaz gibi spesifik enzimler gerektiren NHEJ kullanılarak hücreler tarafından kolayca sabitlenir.10 Bu onarım enzimleri mevcut olmadığında, DMSO gibi onarım ajanları, daha sonra tartışılacağı gibi, göreceli başarı ile kullanılabilir.

Çift sarmallı DNA kırılmalarının ikinci bir ana nedeni, ROS oluştuğunda ortaya çıkar. ROS, kapasitörlerde dielektrik olarak, yağlayıcı olarak ve soğutma sıvılarında alev geciktirici olarak kullanılan endüstriyel kimyasallar olan poliklorlu bifeniller (PCB'ler) gibi çevresel kirleticilerden oluşabilir.12

Amerika Birleşik Devletleri'nde PCB üretiminin 1970'lerin sonlarında durdurulmasına rağmen, dünya çapında bir milyon tondan fazla PCB partikülünün çevreye kaçtığı ve insanlar da dahil olmak üzere hayvan dokularında besin zinciri yoluyla biriktiği tahmin edilmektedir. .13 Çalışmalar, PCB'lere maruz kalma ile sıklıkla ölümcül bir kanser türü olan14 Hodgkin dışı lenfoma ile karaciğer ve safra kanseri de dahil olmak üzere diğer kanserler,15 meme kanseri,16 arasında nedensel bir bağlantı olduğunu bildirmiştir.
ve cilt kanseri.17

Çift sarmallı DNA kırılmaları ayrıca gliomalar, meningiomlar ve medulloblastomlar gibi kötü huylu beyin tümörleriyle bağlantılıdır.18

Bu bulgular, DMSO'nun DNA çift sarmal kırıklarını onarmaya yardımcı olabilecek bir ajan olarak uyguladığı gözlemlenen özellikler ve esas olarak DNA hasarından kaynaklanan çeşitli kanser türlerinin terapötik ve kemo-baskılayıcı olarak potansiyeli açısından yoğun ilgi görmektedir.

DMSO'nun radyokoruyucu özellikleri uzun zamandır bilinmektedir ve ilk olarak Ashwood-Smith19 tarafından 1961'de bazı sülfoksitlerin ışınlamanın etkisini baskılama kabiliyeti üzerine yapılan çalışmanın ardından rapor edilmiştir. Kısa süre sonra, DMSO'nun yeni doğan sıçan derisine uygulanması nın onları x-ışınına maruz kalmanın zararlarından koruduğunu gösteren bir dizi başka rapor izledi.20

Machine Translated by Google

Karın yoluyla DMSO verilen meyve sineği (Drosophila melanogaster) üzerinde yapılan bir çalışma , erkek sperminin x-ışınına kaynaklı ölümlerde ve cinsiyete bağlı resesif öldürücü mutasyonlarda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir.21 Bu rapor, DMSO'nun meyve sineğine radyo koruması sağladığı sonucuna varmıştır. hem tüm vücut hem de genetik seviyelerde.21 Ancak bu sonuç DMSO'nun x-ışınlaması na maruz kalan fare testislerini korumadığını gösteren başka bir deneyle çelişiyordu.22

Güneş radyasyonuna maruz kalan yaşlı insanlar arasında yaygın bir hastalığın, DMSO'nun gözlere topikal olarak profilaktik olarak uygulanması yla x-ışını radyasyonundan (1000 radyan) sonra farelerde tamamen önlendiği gösterilmiştir.23

Bu erken çalışmalar, güneşten, nükleer reaksiyonlardan, radyoaktif maddelerden, x-ışınlarından ve diğer harici beta ve gama ışınları kaynaklarından kaynaklanan iyonlaştırıcı radyasyon hasarını nötralize etme veya azaltma yönündeki terapötik potansiyel olduğunda bile, insan deneyleriyle ilaçfirmaları veya akademik kurumlar tarafından nadiren takip edildi. insan ve hayvan vücut parçaları sadece bariz değil, aynı zamanda tıbbi olarak da garantili görünüyordu. Bu özellikle şaşırtıcıydı çünkü 1945'te Hiroşima ve Nagazaki'deki nükleer bombalamaları ve bu radyasyona maruziyetten etkilenen popülasyonları n incelenmesini takiben 1950'lerin başlarında bile radyasyon hasarı kaynakları birçok kanser türüyle güçlü bir şekilde bağlantılıydı .

Bildiğimiz kadarıyla, daha savunmasız personelini radyasyona maruz kalmaktan ve herhangi bir kaynaktan gelecek hasardan korumakta ekstra bir çıkarı olan Birleşik Devletler'deki askeri güçler, ne ders dışı araştırmaları DMSO ile finanse etmeye ne de DMSO'yu kullanmaya ilgi göstermedi. Radyasyon önleme ve tedavisini incelemek için kendi araştırma tesisleri.

DMSO'nun iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan doku üzerindeki radyokoruyucu etkilerinin tam açıklaması belirsizliğini koruyor, ancak etkiler genellikle radyasyonun dolaylı etkisinin neden olduğu DNA hasarının baskılanması na ve DMSO'nun yapabildiği hidroksil radikallerinin oluşumuna atfediliyor. süpür ve etkisiz hale getir.1,2,20

Bununla birlikte, bu sonuç gama ışınları na maruz kaldıktan sonra DMSO ile tedavi edilen altın hamster embriyo hücreleri üzerinde yapılan daha yeni deneylerle sorgulandı . DNA tek sarmal kırılmaları na gama ışını hasarı hidroksil radikalleri vermesine rağmen, DMSO'nun başlıca koruyucu etkilerinin hidroksil radikallerinin temizlenmesinden değil, H+ atomları nın veya diğer iyonları n temizlenmesinden kaynaklandığı gözlemlendi. DMSO radikalleri.24,25

DMSO'nun H+ iyonları nı temizleyerek altın hamster embriyonik hücrelerini radyasyon hasarından korumak için hareket edebileceği bulgusu, diğer modellerde, DNA zincir kırılmaları üretmek için başka koşullar kullanarak, DMSO'nun aynı zamanda DNA iplikçik kırılmaları nın korunmasında da etkili olabileceğini reddetmez. ROS ve hidroksil radikalleri dahil DNA'ya zarar verdiği bilinen sitotoksik moleküller dahil olmak üzere serbest radikallerin inhibisyonu.

Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücreleri, genetik çalışmalarda ve gen ekspresyonunda biyolojik ve tıbbi araştırmalarda rutin olarak kullanılan Çin hamsterinin yumurtalığından elde edilen bir hücre dizisidir.

CHO, hızlı büyümeleri, manipülasyon kolaylığı ve monoklonal antikorlar, büyüme faktörleri, hormonlar, kan faktörleri, interferonlar ve enzimler gibi rekombinant terapötik proteinlerin yüksek üretimi nedeniyle biyolojik araştırma ve mutajenez çalışmaları nda tercih edilen konak hücre hatları dır.26

Machine Translated by Google

Tek ve çift zincir kırıklarını n DNA onarımında yetersiz olan CHO hücre hatlarını n iyonlaştırıcı radyasyona duyarlı mutantları, DNA onarımını n karmaşıklığını ortaya çıkarmak ve DNA onarım sürecine yardımcı olabilecek potansiyel tedavileri taramak için tercih edilen bir modeldir.

DMSO, hem yüksek hem de düşük lineer enerji transferi (LET) radyasyonlarına maruz kalan CHO hücreleri kullanılarak DNA çift sarmal kopmalarının indüklenmesine ve yeniden birleştirilmesine ve inaktivasyonuna karşı koruyucu etkileri açısından test edildi.27 Hücreler, aerobik koşullar altında herhangi bir düşük LET'li fotonlar veya yüksek LET'li alfa parçacık radyasyonu. 0.5 mol/dm3 DMSO, %90 varlığında gama ışımasının 3 saatlik bir inkübasyon içinde yeniden birleştiği gözlendi. DMSO'nun bu eyleminin, gama radyasyonundan sonra çift sarmal kopmalarının yakınındaki serbest radikallerin temizlenmesinden kaynaklandığı sonucuna varıldı, ancak alfa parçacık radyasyonundan sonra durum böyle değildi.27 Çift sarmal kopmalarının yakınında oluşan hidroksil kaynaklı şeker/baz saldırısı oluşumunun en aza indirilmesi nedeniyle.27

Işınlamanın neden olduğu insan kromozomal anormalliklerinin sıklığı 0,5 M DMSO varlığında incelendi.28 DMSO varlığında insan kromozomlarının 1-4, 7, 11 ve 12'nin anormalliklerinin sayısı, hesaplandığı gibi ışınlamanın ardından önemli ölçüde azaldı. DNA içeriği ile.28

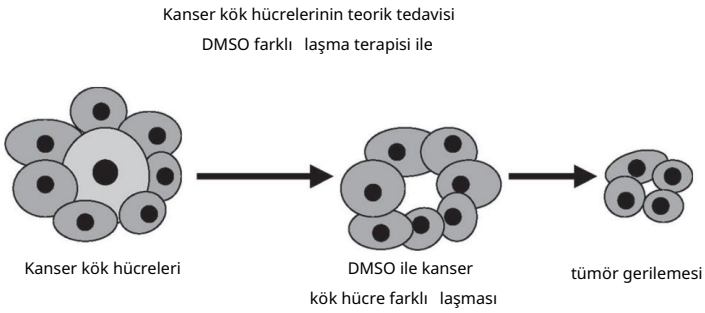
Bu çalışmalar, DMSO'nun hem zararlı H+ iyonlarını hem de iyonlaştırıcı radyasyondan sonra oluşan hidroksil radikallerini yakalama yeteneği ile tek ve çift DNA zincir kırıklarını onarmada iki uygulanabilir koruyucu mekanizma uygulayabileceğini düşündürmektedir.

Japonya'daki Kyoto Üniversitesi'nden yapılan bir dizi çalışmada, araştırmacılar, x-ışınlarıyla ışınlanmış CHO hücreleri üzerinde farklı DMSO konsantrasyonlarını test etti. 1.28 mM DMSO'da hücreler, ışınlamadan önce ve ışınlama sırasında 2 saat süreyle tedavi edildi.29 Bu çalışmalar, DMSO'nun, kromozomal sapmalar gibi ışınlamanın bazı ölümcül sonuçlarını baskılayabildiğini, ancak DMSO dozunun toksik olduğu bulundu.24, 25 Bu grup tarafından yapılan diğer araştırmalar, 1 saat boyunca 64 mM DMSO ile CHO hücrelerinin tedavisinin toksik olmadığını ve ışınlanmış ve ışınlanmamış hücreler arasında seyirci sinyalini bastırdığını bulmuştur.

Seyirci sinyalleri, yakındaki ışınlanmış hücrelerden alınan sinyallerin bir sonucu olarak ışınlanmamış hücrelerin ışınlanmış etkiler sergilediği fenomeni ifade eder. Bu nedenle, DMSO tarafından seyirci sinyalleri üzerindeki bu engelleme eylemi, çevredeki ışınlanmamış komşu hücrelere radyasyon yaymadıkları için, DMSO'nun ışınlanmış hücrelerde sinyal iletimini bastırdığını ileri sürdü.30,31

DMSO, CHO hücre hattında hücre döngüsünü verimli ve geri dönüşümlü olarak durdurabilecek birkaçyöntem olduğundan, CHO hücrelerinde bir senkronizasyon ajanı olarak kullanılmıştır.32 Bunun nedeni, bu hücrelerin birleşme tarafından uygulanan zayıf büyüme inhibisyonu göstermesidir. DMSO ile inkübasyonun bir G1 indüklediği gösterilmiştir.
yapışık Çin hamsteri CHO K-1 hücrelerinde hücre döngüsü durması 33 (Şekil 4.2). Bu sonuçlar, DMSO'nun sadece G1 hücre döngüsünde CHO hücrelerini durdurabildiğini değil, aynı zamanda hücre farklılaşmasını uyararak, CHO hücrelerini farklılaşmış deri hücrelerinin bazı özelliklerini kazanmaya teşvik ettiğini gösterir.32 DMSO, indüklenmiş büyüme durdurmasını öncelikle temas inhibisyonuna bağlı büyümeyi uyararak uygular. sikline bağımlı kinaz inhibitörünün yüksek seviyelerinin aracılık ettiği bildirilen tutuklama p27.34 Geçişler

Machine Translated by Google



ŞEKİL 4.2 DMSO'nun hücre döngüsünü G1 fazı nda durdurma yeteneğ i ile kanserli olmayan büyümeye dönüştürülen kanser kök hücrelerinin sito-farklı laşması. (Fiore, M. ve diğ erleri, Mutagenesis, 17(5), 419, Eylül 2002'den; Chang, CK ve diğ erleri, J. Surg. Res., 95, 181, 2001; Wang, CC ve diğ erleri., PLoS BİR, 7(4), e33772, 2012.)

hücre döngüleri arası nda, döngüsel bağ ımlı kinazlar ailesi tarafı ndan katalize edilir ve tutuklanmı ş hücrelerden saflaştı rı lan bir dizi protein tarafı ndan inhibe edilir.34

Kashino ve Kyoto Üniversitesi'nden meslektaşları tarafı ndan yapı lan daha yakı n tarihli bir çalı şma, DMSO'nun ı şı nlanmı ş CHO hücreleri üzerinde radyo koruyucu etkilerini nası l uyguladı ğ ı na dair zarif bir aç ıklamayı ortaya ç ıkardı .35 Onları n sonuçları , DMSO'nun radyoprotektif etkilerinin, DMSO'nun Radyasyonun dolaylı etkisinin neden olduğ u DNA hasarı . Radyasyonun dolaylı etkisi, molekül üzerinde eşleşmemiş elektronları n varlı ğ ı nedeniyle oldukça reaktif olan serbest radikal moleküller oluşturarak hücrelere zarar verebilir veya zarar verebilir. Bu şekilde oluşan serbest radikaller, hücre içinde genetik koda zarar verebilecek kimyasal reaksiyonlar yaratma yeteneğ ine sahiptir. DNA iplik kopmaları daha sonra onkojenik (kanser) potansiyeli olan mutasyona uğ ramı ş bir proteini kodlayabilir. Mutasyon, hücre bölünmesi sı rası nda geçebilir, belki de kötü huylu bir hücreye veya başka bir mutasyona yol açabilir. Bazı durumlarda, bir mutasyon yı llarca ve hatta sonsuza kadar uykuda kalabilir.36

Kashino ve ark.35 tarafı ndan yakı n zamanda elde edilen bulgular, DMSO'nun, ilk olarak, radyasyon tarafı ndan oluşturulan hidroksil radikallerinin NHEJ'yi inhibe etmesini bloke ederek, çift zincirli DNA kı rı kları nı onardı ğ ı sonucuna varmı ştı r. İ kincisi, DMSO, DNA'nı n depolandı ğ ı kromatinin konformasyonel değ işimini etkileyerek DNA çift sarmal kopmaları ndan koruyabilir; bu, NHEJ'nin DNA onarı mı için etkinleştirilmesine izin verecek bir eylemdir.

NHEJ aktivasyonunun, ı şı nlamanı n neden olduğ u DNA çift zincir kı rı kları nı n ana onarı m yolu olduğ u bilinmektedir ve onarı m sürecini engelleyen herhangi bir element DNA onarı mı nı engelleyecektir. DNA tek zincir kı rı kları için başka mekanizmalar mevcut olması na rağ men, sadece homolog rekombinasyon ve NHEJ DNA çift zincir kı rı kları nı onarabilir. Radyasyon tarafı ndan üretilen genotoksik ürünler NHEJ'yi inhibe edebiliyorsa, örneğ in onarı lmamı ş veya yanlı ş onarı lmı ş lezyonlar kromozomal anormalliklere ve olası karsinojeneze yol açacağ ı ndan bu çok önemlidir.

DMSO, Kyoto çalı şmaları nı n önerdiğ i gibi, hidroksil radikalleri gibi genotoksik moleküller tarafı ndan veya kromatin konformasyonel değ işikliklerinin NHEJ'yi bloke etmesini etkileyerek NHEJ'nin inhibisyonunu önleyebilirse, hedeflenen hücrelerin radyasyon hasarı ndan ve olası mutajenezden hayatta kalma şansı daha yüksektir. maligniteler.

Machine Translated by Google

DMSO'nun DNA onarım mekanizmaları na nasıl yardımcı olduğuna dair daha derin bir anlayış, DNA onarım kusurlu tümörlerin kural olduğu onkolojide terapötik bir ajan olarak potansiyel değerini netleştirebilir.

HÜCRESEL FARKLILIKTA DMSO

Farklılaşmış hücreler, bir hücrenin bir hücre türünden diğerine geçişi ile aynı organizmadaki diğer hücrelerden ayırt edilir ve bu anlamda bir türdeki hücreler hiçbir zaman başka bir türün özelliklerini oluşturmaz. Örneğin kanser hücreleri genellikle geldikleri doku tipinin özelliği olmayan proteinleri sentezler ve sonuçolarak bir tümör protein ürettiğinde, bu proteinler tümörün işgal ettiği doku tarafından normal olarak yapılmaz. Bu, kanser hücrelerinin bozulmuş protein sentezi kalıpları na yol açabileceği ve bu proteinlerin bazıları nın replikasyon sırasında DNA'yı hedefleyebileceği ve kimyasal kanserojenler gibi mutajenler yaratabileceği anlamına gelir.

Sitopatolojide, hücresel farklılaşma seviyesi, kanser ilerlemesinin bir ölçüsü olarak kullanılır. Derece , bir tümördeki hücrenin ne kadar farklılaştığını n bir göstergesidir.

Farklılaşmış kanser hücrelerinin normal karşılıklarından ne kadar farklı olduğunu anlamak için dört hücresel işlev bozukluğunun dikkate alınması gerekir. Birincisi, normal hücre proliferasyonu sıkı bir şekilde düzenlenirken, kanser hücreleri düzenlenmemiştir. İkincisi, kanser hücrelerinde farklılaşma süreci bozulur. Üçüncüsü, kanser hücresi büyümesinin hızlı ve sık olması için kromozomlar destabilize edilir. Dördüncüsü, apoptoz veya düzenlenmiş hücre ölümü kanser hücrelerinde düzgün çalışmıyor.

Yararlı bir antikanser ajanı , bu hücresel işlev bozuklukları nı n bir veya birkaçını hedef alabilir. ya da onları n düzensiz davranışları nı destekleyen mekanizmalar.

Artık kanser hücrelerinin üretiminin genel olarak protein sentezinde veya protein sentezinin gidişatını yönlendiren ve tüm hücre aktivitelerini düzenleyen nükleik asitlerde anormallikler oluşturan lezyonlarla bağlantılı olduğuna dair önemli kanıtlar var. Herhangi bir genetik hastalık, nükleik asitlerde bir kusur anlamına gelir ve bazı genetik hastalıklar protein anormallikleri olarak sınıflandırılsa da, DNA ve RNA'yı oluşturan nükleotidlerde her zaman doğal bir kusur vardır.37

DMSO'nun potansiyel bir antikanser ajanı olarak klinik öncesi yararlılığını gösterdiği gibi, kimyasal karsinojenlerin ve mutajenlerin tedavi seviyesindedir. Nitrozaminler de dahil olmak üzere birçok kanserojenin, baz çiftlerinde veya şeker fosfat omurgası nda iplik kopması lezyonları oluşturmak için DNA ile güçlü bir şekilde reaksiyona girdiği bilinmektedir38 (Şekil 4.1).

1956'da İngiliz bilim adamları Peter Magee ve John Barnes, dimetil nitrozaminin sıçanlarda karaciğer tümörleri ürettiğini bildirdiler.39 Nitrozaminler muta genler olarak kabul edilir ve bilinen 300'den fazla nitrozaminden %90'ı nı n kanserojen olduğu bulunmuştur. Çok çeşitli deney hayvanları , insanlarda da kanserojen oldukları nı düşündüren bir özellik.40 Birçok nitrozamin organa özgüdür.

Örneğin, dimetilnitrozamin Magee ve Barnes tarafından gösterildiği gibi deney hayvanları nda karaciğer kanserine neden olurken,40 tütüne özgü nitrozaminlerin bazıları akciğer kanserine neden olur.41

1970'lerin sonları nda, nitrozamin üretmeleri ve kansere neden olma potansiyeli nedeniyle, kürlenmiş etler için koruyucu olarak sodyum nitritin kullanımına yoğun ilgi gösterildi. Askorbik asit (C vitamini) gibi antioksidanları n nitrozamin oluşumunu engelleyebildiği bulundu ve gerekli olan bir yasa çıkarıldı .

Machine Translated by Google

kurutulmuş et, askorbik asit veya onun izomeri, C vitamininin daha ucuz bir versiyonu olan eritorbik asit ile işlemden geçirilir. E vitamini gibi diğer antioksidanların da kürlenmiş etlerde nitrozamin oluşumunu engellediği bulunmuştur. Maliyeti ve güvenliği et üreticilerinin ilgisini çekeceğinden, güçlü bir antioksidan olan DMSO'nun işlenmiş etlere katkı maddesi olarak kabul edilip edilmediği bilinmiyor. DMSO'nun nitrozaminleri inhibe etme etkisi daha sonra gözden geçirilecektir.

Kanser üreten nitrozaminlere maruz kalan ve DMSO ile birleştirilmiş birkaçpolien antimikotik ile tedavi edilen hayvanlar, kanserojen madde dietil nitrosoamin ile tedavi edilen hayvanlarda belirgin antineoplastik aktivite gösterdi. Hayvanların 5 aylık hayatta kalma oranı, tedavi edilmeyen kontrol grubundaki %35'e kıyasla %76 idi.42

DMSO, çeşitli insan mezenkimal kök hücrelerinde farklılaşmayı indüklemek için kullanılmıştır.43,44 Yakın tarihli bir çalışmada, DMSO'nun kültürlenmiş P19 embriyonik karsinom hücrelerini, kardiyomiyosit benzeri hücrelere farklılaştırdığı gösterilmiştir. %1 DMSO ile farklılaşma, kısmen T-tipi Ca2+ kanalının ekspresyonunu artırarak kanser hücrelerini kendiliğinden atan kardiyomiyosit benzeri hücrelere dönüştüren bir farklılaşma indükleyici faktör-1 (Br-DIF-1) tarafından hızlandırılmıştır. gen.42 Bu sonuçlar, ek olarak Br-DIF-1 kullanılarak embriyonik kanser hücrelerinin DMSO ile indüklenen farklılaşmasının hızlandırmanın, DMSO konsantrasyonunu daha güvenli seviyelere düşürürken kanser hücrelerini kardiyomiyosit benzeri hücrelere spontane olarak değiştirebildiğini göstermektedir. 45

Kök hücrelerden türetilen benzer bir P19 embriyonik karsinom hücre dizisi, DMSO'nun bu hücreleri kardiyomiyositlere ayırma yeteneğini doğruladı. Bunun gibi deneyler, kök hücrelerden türetilen farklılaşmış kanser hücrelerinin kardiyak onarım için umut verici bir müdahale olma olasılığını ve DMSO'nun bu dönüşümde anahtar bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.46

Aynı derecede önemli olan, bir kalp krizinden sonra veya sol ventrikül yetmezliğinin kalbin pompalama kapasitesini bozduğu durumlarda kalbi onarmak için transplantasyon için kullanılabilecek embriyonik kök hücrelerden kardiyomiyositlerin DMSO tarafından uyarılması olasılığıdır. Hasarlı bir kalbe bu klinik yaklaşım henüz araştırma aşamasında olmasına rağmen, bir gün kardiyovasküler tıpta yüz yılın en büyük devrimi olabileceğine dair iyimserliğ i artırıyor. Bu kalp onarımını gerçeğe dönüştürmek için çalışmalar şimdiden başladı ve ön klinik bulgular bu yaklaşımın uygulanabilirliğini gösterdi.

DMSO'nun çok yönlülüğü, diğer kanser hücresi farklılaştırıcıları DMSO ile karşılaştırıldığında görülebilir. Oksitosin bir P19 kanser hücresi farklılaştırıcısı olarak kullanıldığında, kümelenmiş P19 hücreleri kardiyomiyositlere farklılaştırılabildi, ancak tek katmanlı hücreler farklılaşmadı ve spesifik kalp kası işaretleyici genlerini ifade etmedi. Ancak oksitosin yerine DMSO kullanıldığında hem agregatlar hem de tek tabakalı hücreler kardiyomiyositlere farklılaştırılabildi.47

Bir çalışmada, DMSO'nun sıçanlarda dimetilnitrozamin ile indüklenen deneysel hepatik fibrozis üzerindeki önleyici etkileri araştırıldı.48 DMSO 4 hafta boyunca günde 2 mL/kg içme suyuna ağızdan verildi ve gözlem süresinin sonunda DMSO'nun önlediği görüldü. dimetilnitrozamin kaynaklı vücut ve karaciğer kilo kaybı önemli yan etkiler olmadan. Belirgin bir şekilde DMSO, histolojik değerlendirme ile belirlenen karaciğerde hepatik fibrozisin indüklenmesini ve tip-1 kollajen için mRNA ekspresyonunu baskıladı ve hepatik hidroksiprolini azalttı.48 Bu çalışma

Machine Translated by Google

ayrıca DMSO'nun lipopolisakkarit kaynaklı tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve azaltılmış TNF alfa mRNA seviyeleri tarafından yansıtıldığı gibi nitrik oksit üretimini inhibe ettiğini belirledi.48

TNF-alfa, çok çeşitli hücreler tarafından üretilebilen ve çeşitli patolojik süreçlerde ve geniş bir insan hastalıkları yelpazesinde yer alan bir proinflamatuar sitokindir. TNF-alfa, kronik inflamasyon ve otoimmün bozuklukların yanısıra malign hastalık ve tümör gelişimi ile ilişkilidir.49

TNF-alfa, hücre hasarı oluşturmak için sıklıkla deneysel olarak kullanılır. Metalloproteinaz-9 ve metalloproteinaz-9 mRNA ekspresyonunun toksik üretimini indüklemek için insan keratinosit kültürlerine TNF-alfa'nın eklendiği bir çalışmada durum buydu. kronik yara iyileşmesi.

Enflamasyonun devam etmesine izin verilen durumlarda, TNF-alfa ve ürünü metalloproteinaz-9 yaralarda kalabilir ve normal iyileşmeyi engelleyebilir. İnflamatuar keratinositik preparasyona %1 v/v DMSO uygulamasını takiben, metalloproteinaz-9 inhibe edildi ve metalloproteinaz-9 mRNA ekspresyon seviyeleri önemli ölçüde azaldı.50 Sonuçlar, DMSO'nun, muhtemelen enflamatuvar metaloproteinaz moleküllerinin TNF-alfa indüksiyonunu bloke ettiğini gösteriyor. transkripsiyon seviyesi.50

TNF-alfa'nın patolojik aktiviteleri inflamasyonla sınırlı değildir. Pek çok hastalıkla ilişkisi, artan morbidite ve mortalite riski ile korelasyonu ile yansıtılır.51 Bununla birlikte, pek çok araştırma, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi hastalıklarda TNF-alfa'nın etkilerini engellemeye odaklanmıştır.

Bu nedenle, infliximab ve adalimumab gibi bir takım anti-TNF-alfa inhibitörleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde romatoid artrit ve Crohn hastalığını n tedavisi için reçeteli kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır. Hodgkin dışı lenfoma, kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık ve tüberküloz dahil sistemik enfeksiyonları içeren ciddi yan etkiler bildirmiştir.52,53

İlginçbir şekilde, bir TNF alfa blokeri ve güçlü bir anti-inflamatuar ajan olarak göreceli maliyet etkinliği, güvenliği ve etkinliğine rağmen, DMSO, bu zayıflatıcı bozukluklara karşı klinik deneylerde henüz test edilmemiştir.

DMSO, yirminci yüzyılın büyük hücre biyologlarından biri olan Charlotte Friend tarafından bir antikanser ajanı olarak incelenmiştir. Charlotte Friend tarafından New York'taki Mt. Sinai Hastanesi'nde çalışırken kanser araştırmaları alanına yapılan birçok katkı arasında, yetişkin İsviçre farelerinde lösemiye neden olduğu gösterilen ilk virüsü izole etmek de vardı Orijinal gözlemlerinin büyüyen lösemi ve sarkom tümör virüsleri alanı üzerinde muazzam bir etkisi oldu.54 Friend'in kariyerinin son 20 yılı, DMSO'nun kullanılması yla mümkün olan Friend lösemi virüsünün neden olduğu hücre farklılaşmasını incelemekle geçti.

Friend lösemi virüsü başlangıçta hücre olgunlaşmasındaki bir kusurdan kaynaklanan bir bozukluk olarak algılanıyordu. Bu lösemik hücrelerin, eritropoietin veya hemoglobin gibi normal düzenleyiciler tarafından kontrole tabi olmadığı keşfedildi. Friend lösemi virüsü modelini kullanan araştırmacılar, DMSO'nun bazı virüslerin bulaşıcılığını arttırdığını bildirdi, ancak Friend DMSO ile virüs bulaşıcılığını artırmaya çalıştığında, bunun yerine bu çözücünün Friend farklılaşmasını indükleyebileceğini keşfetti.

Machine Translated by Google

habis potansiyellerini yitirmiş eritrolösemi hücreleri.55 Bu anı tsal keşif, sitodiferansiyasyonun indüklenmesine dayalı olarak DMSO veya benzer ajanlar kullanı larak daha az toksik kanser tedavisi biçimlerinin elde edilebileceğ i umuduna yol açmı ştı r. Friend ve iş arkadaşları , Friend lösemi hücrelerinin normal eritrosit olgunlaşması na uyarı lmı ş sito-farklı laşması nı gösteren ve böylece farklı laşma sürecinde DMSO'nun rolünü doğ rulayan bir dizi makale yayı nladı lar.56,57 Friend ve ark. eritroid hücre dönüştürücü dalak odağ ı oluşturan virüs bu hücrelerin DMSO ile indüklenen eritroid farklı laşması na maruz kaldı ğ ı nı bildiren başkaları tarafı ndan yeniden üretildi.58,59

DMSO kullanı larak bir dizi deneyde gösterildiğ i gibi hücre farklı laşması nı n indüklenmesi yoluyla habis tümörlerin tedavi edilmesi, bu güne kadar hala devam eden onkolojik araştı rmalarda çekici bir kavram haline geldi.

Arkadaş, lösemi hücreleri için malignite potansiyeli kaybı nı n, DMSO'nun toksik bir etkisini yansı tabileceğ ini ve bu hücrelerin bu hücrelere zarar verebileceğ ini ve böylece 280 mM DMSO'ya uzun süre (96 saat) maruz kaldı ktan sonra çoğ almaları nı ve malign büyümelerini engelleyebileceğ ini tahmin etti.55 Ancak , bu varsayı m hiçbir zaman kanı tlanamadı . Bu cesaret verici in vitro sonuçlara rağ men, içme suyunda %7'lik bir DMSO çözeltisi kullanı larak enfekte olmuş İ sviçre farelerinde DMSO'nun kemoterapötik potansiyelini test etmek için yapı lan in vivo deneyler, tedavi edilmeyen kontrollerle karşı laştı rı ldı ğ ı nda ne enfekte olmuş farelerin ömrünü uzattı ne de hastalı k seyrini iyileştirdi. 55 Friend ve Scher55 tarafı ndan yapı lan 1975 çalı şması , yaklaşı k on yı l boyunca bir antikanser ajanı olarak DMSO araştı rmaları için bir ölüm öpücüğ üydü, çünkü Friend'in negatif DMSO bulguları ndan sonra bilim adamları bu araştı rma yolunun izlenmeye değ mediğ ine karar verdiler. Öte yandan, Friend ve Scher55'in olumsuz kemirgen bulguları , bildiğ imiz kadarı yla tekrarlanmadı . İ çme suyunda DMSO kullanı larak başka bir fare deneyi yapı lı rsa, içme suyunda birkaçhafta boyunca minimum %28 veya daha yüksek bir DMSO çözeltisi, Friend tarafı ndan çalı şması nda kullanı lan %7'lik bir çözeltiden daha gerçekçi bir doz olabilir.55 Bunun nedeni, DMSO'nun oral alı mdan sonra vücuttan hı zla atı lması ve %10 veya daha düşük bir dozdan kümülatif bir terapötik serum konsantrasyonunun elde edilmesinin olası olmaması dı r. İ şin püf noktası , içme suyuna karı ştı rı lmı ş acı tadı olan DMSO çözeltisini kullanarak sı çanlara, tedavi edilmemiş kontrollerle karşı laştı rı labilir bir oranda günlük aynı miktarda su içirmektir.
Bu, birkaçdamla yapay tatlandı rı cı nı n eklendiğ i içme suyunda %28 DMSO kullanı larak elde edildi. Sı çanları n hem DMSO'da hem de tedavi edilmemiş kontrollerde birkaçay boyunca günlük 100 mL su rasyonları nı tutarlı bir şekilde içtikleri gözlemlendi.60

DMSO'nun sudaki acı tadı nı nötralize etme hilesi, başka bir deneyde kullanı lmı ş olabilir. Örneğ in, DMSO'nun kemirgen tümörüne karşı diğ er antitümör ilaçlarla birlikte verildiğ inde antikanser aktivitesini güçlendirip güçlendiremeyeceğ ini belirlemek için bir çalı şma yapı ldı .61 DMSO, içme suyuna %25 ila %32 arası nda değ işen toksik olmayan dozlarda verildi. diğ er antikanser ajanlarla birlikte. Günlük su içmekten sürekli DMSO alı mı nı n, antitümör ajanları n tümör büyümesini önemli ölçüde azaltma ve tümör taşı yan sı çanları n hayatta kalma süresini uzatma yeteneğ ini güçlendirdiğ i bulundu.61

1975'teki ilk gerilemeye rağ men, bir antikanser ajanı olarak DMSO'ya olan ilgi, on yı ldan kı sa bir süre sonra, DMSO'nun viral replikasyonu engellediğ i görülen bir dizi çalı şmada antiviral aktivite uyguladı ğ ı nı n görüldüğ ü bildirildiğ inde yeniden başladı 62.
(ayrı ca bkz. Bölüm 5).

Machine Translated by Google

Bu doku kültürü bulguları, ister pozitif ister negatif olsun, nispeten basit in vitro kültür preparasyonları ile sayısız kontrol edilemeyen değişkenler ve kronik ilaçuygulaması na permütasyona uğramış tepkiler sergileyen karmaşık in vivo modeller arasındaki boşluğu kapatmanın zorluğuna işaret etmektedir.

Başka bir açıdan bakıldığında, eritrolösemi hücrelerinin Friend tarafından geliştirilen DMSO tarafından sito-farklılaşması nın ve büyümesinin durdurulması nın temeli, katı tümörlerin ve kan kanserlerinin antikanser aktivitesi için DMSO'ya yapısal olarak benzer diğer polar molekülleri geliştirmek için bir yol haritası olarak kullanılmıştır.63

Katı tümörlerin tedavisi için geleneksel kemoterapötik ajanlar veya radyasyon tedavisi ile birlikte farklılaşma indükleyici bir ajan olarak DMSO'nun kullanımı klinik olarak test edilmelidir, çünkü böyle bir yaklaşım ilerlemiş kanserli hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavi olabilir. .

DMSO'nun hücre farklılaşması nı indükleyen bir ajan olarak kullanılabilmesinin bir başka olası yolu, viral olmayan kanser tümörlerini agresif olmayan büyümelere dönüştürmektir. Bu kavram, basitliği ve hücre farklılaşması nın çeşitliliği nedeniyle dikkat çekmeye başlamıştır. şu anda mevcut olan indükleyici ajanlar.

KANSER KÖK HÜCRELERİ VE FARKLILIĞI

Kanser kök hücreleri, tümörler veya kan kanserleri içinde bulunan ve normal kök hücrelerle ilişkili özelliklere, özellikle belirli bir kanser örneğinde bulunan tüm hücre tiplerini üretme yeteneğine sahip kanser hücreleridir. Kanser kök hücreleri, daha fazla kanser hücresi ile kendi kendine çoğalabildikleri ve ayrıca çeşitli hücre tiplerine farklılaşabildikleri için birçok kanserin oluşumunda rol oynamaktadır. Araştırmalar, kanser kök hücre popülasyonları nın beyin, prostat, kolorektum, pankreas ve akciğer gibi organlardan alınan katı tümörlerden izole edildiğini göstermiştir.64-68

Farklılaştırma terapisi, kanserli olsun ya da olmasın herhangi bir hücreyi ayırt etmeksizin öldürebilen kemoterapi ve radyasyona çekici bir alternatiftir. Kemoterapinin sıklıkla yorgunluk, saç dökülmesi ve aşırı mide bulantısı gibi yan etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Şu anda, uzun süreli kemoterapinin, tedaviden sonraki yıllar boyunca beyin fonksiyonları nı değiştirebilen daha ciddi yeni bir yan etkisi bulunmuştur.
Kemoterapiye bağlı bilişsel bozukluk veya kemobeyin literatürde iyi yerleşmiştir.69 Kemobrain, kanserden kurtulanlar tarafından kanser tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek düşünme ve hafıza sorunları nı tanımlamak için kullanılan yaygın bir terimdir.
Kemobeyin ayrıca kemo sisi veya kemoterapiye bağlı bilişsel bozukluk olarak da adlandırılmıştır.

Her halükarda, kanser kök hücreleri kemoterapiye ve radyasyon tedavisine dirençlidir.70
Farklılaşma terapisinin çalışma şekli, hücreleri öldürmek değil, kanser kök hücrelerini kanserli olmayan diğer bazı hücre tiplerine dönüştürmektir.71

DMSO'nun kanser kök hücrelerine maruz kalması, kanser kök hücrelerinde kendini yenileme döngüsünü bozabilir ve bu hücrelerin deri hücreleri gibi kanserli olmayan yeni bir hücre tipi olması nı teşvik edebilir (Şekil 4.2). Bu terapötik yaklaşımın uygulanabilir olması nın nedeni, DMSO'nun hücre döngüsü aktivitesi üzerindeki bazı önemli eylemleriyle ilgilidir. Önceki çalışmalar, DMSO'nun aktivatör protein-1 (AP-1) aktivitesini modüle edebileceğini ve G1 fazında hücre döngüsü durması na yol açabileceğini göstermiştir.72 AP-1, çeşitli uyaranlardan genetik ekspresyonu düzenleyen bir nükleer transkripsiyon kompleksidir, içermek

Machine Translated by Google

sitokinler, büyüme faktörleri ve stres.73 AP-1, normal hücre büyümesi, farklı laşması ve tümör gelişimi dahil olmak üzere çeşitli biyolojik mekanizmalarda yer alan Jun–Jun ve Jun–Fos protein dimerlerinden oluşur.74

Ayrı ca, yakı n zamanda DMSO'nun insan karaciğ eri DnaJ-benzeri protein (HLJ1) olarak adlandı rı lan tümör baskı layı cı proteinin temel uyarı cı sı olduğ unu gösteren önemli bir hücre kültürü bulgusu rapor edildi.75 DMSO, JunB ve JunD yoluyla AP-1'i aktive edebildiğ inde tümör baskı lanması gözlemlendi. son derece invaziv insan akciğ er adenokarsi noma hücre hattı ndaki proteinler.75 HLJ1, kanser hücresi döngüsü ilerlemesini, proliferasyonunu, istilası nı ve tümör oluşumunu inhibe eden ve küçük olmayan hücrede nüks ve sağ kalı m ve prognoz ile önemli ölçüde ilişkili olan, yakı n zamanda keşfedilen yeni bir tümör baskı layı cı proteindir. akciğ er kanseri hastaları .76

DMSO'nun tümör baskı layı cı etkisine bir yanı t olarak, adenokarsinom hücre dizilerinde HLJ1'in mRNA ve protein ekspresyonları nı n arttı ğ ı gözlendi. HLJ1'in hedeflenen indüksiyonu, kanser tedavisi için umut verici bir yaklaşı mı temsil eder. Bu toplu bulgular, DMSO'nun, kanser hücrelerinde hücre göçü ve hücre proliferasyon yolakları nı n aktivasyonunun durdurulabileceğ i HLJ1 ekspresyonunu indükleyen antikanser ilaçları nı n geliştirilmesi için önemli bir birincil tedavi veya ligand olabileceğ ini ima eder.75,77

Bu henüz deneysel olarak denenmemiş bir fikirdir ve aç kçası daha temel ve klinik araştı rmaları gerektirir. Ancak DMSO gibi toksik olmayan, aktif ve uygun maliyetli bir antikanser ajanı bulmanı n ödülü veya kemoterapi veya radyasyon tedavisine adjuvan olarak kullanı lması , daha etkili tedaviler arayı şı nda yeni bir terapötik yaklaşı mı belirlemek için çekici bir yol olabilir. invaziv kanserler.

Kanser araştı rması nı n ve etkili tedavi arayı şı nı n önemi göz ardı edilemez. Son birkaçon yı lda keşfedilen birçok yeni tedavi, kanserden ölümlerin insidansı nı azaltmı ş olsa da, kanser, Amerika Birleşik Devletleri'nde hala en yaygı n ikinci ölüm nedenidir ve yı lda yaklaşı k 600.000 insanı öldürür ve yalnı zca kalp hastalı ğ ı tarafı ndan aşı lı r. Kanserin Dünya Sağ lı k Örgütü (WHO) tarafı ndan dünya çapı nda 7,6 milyon ölümden sorumlu olduğ u tahmin edilmektedir.

Bu bölümde sunulan toplu kanı tlar DMSO'nun kanser hücrelerinin iyi huylu olması na veya büyümelerini durdurması na neden olabileceğ ini gösterdiğ inden, DMSO'nun bu önemli alana yönelik araştı rmaları nı n hükümet veya özel fonlarla teşvik edilmesi önemlidir.

Kanser kök hücrelerinin araştı rı lması nı ve anlaşı lması nı DMSO için bildirildiğ i gibi farklı laşma kaynaklı terapiyi kullanan klinik uygulamalara dönüştürmek için hala ele alı nması gereken bir takı m zorluklar vardı r. Bu zorluklar, (normal kök hücreler tarafı ndan da paylaşı lan) sinyal yolları na, farklı laşmanı n düzenlenmesine, genomik ve proteomik üzerine odaklanmalı dı r.75,77

REFERANSLAR

1. Ashwood-Smith MJ. DMSO'nun radyoprotektif ve kriyoprotektif özellikleri. Dimetil Sülfoksit içinde . Jacob SW, Rosenblum E, Wood DC (ed.). Marcel Dekker, Inc., New York, 1971; s. 147-187.

2. Raaphorst GP, Azzam EI. Anizotonik tedavi ile radyasyona bağ lı potansiyel olarak ölümcül hasarı n sabitlenmesi ve V79 hücrelerinde DMSO veya BrdUrd tarafı ndan modifikasyonu. Radiat Environ Biophys. 1985;24(3):175–184.
3. Caldecott KW. Tek iplikli kı rı k onarı mı ve genetik hastalı k. Nat Rev Genet. Ağ ustos 2008;9(8):619-631.

Machine Translated by Google

4. Lindsey-Boltz LA, Sancar A. RNA polimeraz: DNA hasarına hücresel tepkilerde en spesifik hasar tanıma proteini? Proc Natl Acad Sci ABD. 2007;104:13213–13214.

5. Fortini P, Ferretti C, Dogliotti E. Farklılaşma sırasında DNA hasarına tepki: Yollar ve sonuçlar. Mutat Arş. 2013;Mar–Nisan:743–744.
6. Blackwood JK, Rzechorzek NJ, Bray SM, Maman JD, Pellegrini L, Robinson NP. Yaşamın üçalanındaki DNA çift sarmal kopmalarında rezeksiyon sonlandırın. Biochem Soc Trans. 1 Şubat 2013;41(1):314–320.
7. Kinashi Y, Takahashi S, Kashino G, Okayasu R, Masunaga S, Suzuki M, Ono K. Boron nötron yakalama reaksiyonunun ardından Ku80-eksik CHO hücrelerinde DNA çift iplikli kopma indüksiyonu. Radyat Oncol. 5 Eylül 2011;6:106.
8. Zengin T, Allen RL, Wyllie AH. DNA hasarından sonra ölüme meydan okumak. Doğa. 12 Ekim 2000;407(6805):777-783.
9. DS'yi iyi sat. Moleküler perspektif: Çift sarmallı DNA kırılmaları. Onkolog. Mayıs 2005;10(5):361–362.
10. Liber MR. Homolog olmayan DNA uçbirleştirme yolu ile çift iplikli DNA kırılma onarımı mekanizması. Annu Rev Biochem. 2010;79:181–211.
11. Friedberg EC, Walker GC, Siede W, Wood RD, Schultz RA, Ellenberger T. DNA Repair and Mutagenesis. ASM Press, Washington, DC, 2006; p. 1118.
12. Tanabe S. Gelecekteki PCB sorunları: Mevcut bilgilerden öngörü. Çevre Kirlilik. 1988;50:5–28.
13. Ulusal Toksikoloji Programı (NTP). Kanserojenler Raporu, Madde Profilleri, 11. baskı. Poliklorlu Bifeniller (PCB'ler), ABD İnsan Sağlığı ve İnsan Hizmetleri Departmanı, 2004 (CAS no. 1336-36-3).
14. Freeman MD, Kohles SS. Poliklorlu bifenillerin plazma seviyeleri, Hodgkin olmayan lenfoma ve nedensellik. J Çevre Halk Sağlığı. 2012;2012:258981.
15. Kahverengi DP. Poliklorlu bifenillere maruz kalan işçilerin ölüm oranı—Bir güncelleme. Arch Çevre Sağlığı. 1987;42(6):333–339.
16. Recio-Vega R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gómez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz Flores P, Lopez-Marquez F. Meksikalı kadınlarda serum poliklorlu bifenil seviyeleri ve meme kanseri riski. J Appl Toksikol. 2011;31(3):270–278.
17. Gallagher RP, Macarthur AC, Lee TK ve diğerleri. Poliklorlu bifenillerin plazma seviyeleri ve kutanöz malign melanom riski: Bir ön çalışma. Int J Canc. 2011;128(8):1872–1880.

18. Johnson NM, Lemmens BB, Tijsterman M. Homolog rekombinasyon ile DNA çift sarmal kopma onarımında kötü huylu beyin tümörü (MBT) alan proteini LIN-61'in rolü. PLoS Genet. Mart 2013;9(3):e1003339.
19. Ashwood-Smith MJ. Dimetil sülfoksitin radyo koruyucu etkisi ve çeşitli diğer sülfoksitler. Int J Radiat Biol. 1961;3:41–48.
20. Dod JL, Shewell L. Dimetilsülfoksit tarafından x-ışınlamasına karşı yerel koruma. İngiliz J Radyol. 1968;41:950.
21. Barnet BM. Dimetil sülfoksitin Drosophila melanogaster'daki radyo koruyucu etkileri. Radyat Res. 1972;51:134.
22. Ashwood-Smith MJ. Dimetil sülfoksitin fare testislerini x-ışınlarının etkisi. Int J Radiat Biol. 1961;3:101–105.
23. Hagemann RF, Evans TC, Riley EF. Dimetil sülfoksitin topikal uygulaması yla göz üzerindeki radyasyon etkisinin modifikasyonu. Radyat Arş. 1970;44:368-372.
[PMC içermeyen makale] [PubMed] 24. Watanabe M, Suzuki M, Suzuki K, Hayakawa Y, Miyazaki T. 77 K'da gama ışınlarına maruz bırakılan altın hamster embriyo hücrelerinde dimetil sülfoksitin radyo koruyucu etkileri. II. Ölümcül, kromozomal ve DNA hasarına karşı koruma. Radyasyon Araş. Ekim 1990;124(1):73-78.

Machine Translated by Google

25. Miyazaki T, Hayakawa Y, Suzuki K, Suzuki M, Watanabe M. 77 KI'de gama ı şı nları na maruz kalan altı n hamster embriyo hücrelerinde dimetil sülfoksitin radyo koruyucu etkileri Elektron spin rezonansı ile incelenen radikal oluşum. Radyat Arş. Ekim 1990;124(1):66-72.
26. Walsh G. Biyofarmasötik kriterler 2010. Nat Biotechnol. 2010;28:917-924.
27. deLara CM, Jenner TJ, Townsend KM, Marsden SJ, O'Neill P. Dimetil sülfoksitin V79-4 memeli hücrelerinde alfa parçacı kları tarafı ndan DNA çift sarmal kopmaları nı n indüklenmesi üzerindeki etkisi. Radyat Arş. Ekim 1995;144(1):43–49.
28. Cigarrán S, Barrios L, Caballí n MR, Barquinero JF. DMSO'nun FISH ile analiz edilen radyasyon kaynaklı kromozom sapmaları üzerindeki etkisi. Sitogenet Genom Araş. 2004;104(1–4):168-172.

29. Koyama S, Kodama S, Suzuki K ve ark. Mutasyon ve dönüşüme neden olan radyasyon kaynaklı uzun ömürlü radikaller. Mutat Arş. 1998;421:45–54.
30. Kashino G, Ödül KM, Suzuki K ve diğ erleri. Işı nlanmı ş CHO hücrelerinin DMSO tedavisi ile seyirci etkilerinin etkili şekilde bastı rı lması . J Radiat Res. 2007;48:327-333.
[PubMed] 31. Harada T, Kashino G, Suzuki K et al. Radyasyonda radikal türlerin farklı katı lı mı ate ve seyirci hücreleri. Int J Radiat Biol. 2008;84:809-814.
32. Fiore M, Zanier R, Degrassi F. Çin hamsteri hücrelerini senkronize etmek için yeni bir yöntem olarak dimetil sülfoksit ile tersinir G(1) tutuklaması . Mutajenez. Eylül 2002;17(5):419–424.

33. Fiore M, Degrassi F. Dimetil sülfoksit, temas inhibisyonu ile indüklenen büyüme durması nı geri yükler ve hamster hücrelerinde hücre yoğ unluğ una bağ lı apoptozu engeller. Exp Cell Res. 25 Ağ ustos 1999;251(1):102–110.
34. Polyak K, Kato JY, Solomon MJ, Sherr CJ, Massague J, Roberts JM, Koff A. P27Kip1, bir siklin inhibitörü, transforme edici büyüme faktörü-β ve temas inhibisyonunu hücre döngüsü durması na bağ lar. Genler Dev. 1994;8:9–22.
35. Kashino G, Liu Y, Suzuki M, Masunaga S, Kinashi Y, Ono K, Tano K, Watanabe M. Dimetil sülfoksit ile radyo koruma için alternatif bir mekanizma; DNA çift iplikli kopma onarı mı nı n olası kolaylaştı rı lması . J Radiat Res. 2010;51(6):733–740.
36. Khanna K, Jackson SP. DNA çift sarmal kopmaları : Sinyalizasyon, onarı m ve kanser bağ lantı sı . Nat Genet. 2001;27:247–254.
37. Budden T, Bowden NA. Melanojenezde değ iştirilmiş nükleotid eksizyon onarı mı ve UVB kaynaklı DNA hasarı nı n rolü. Int J Mol Sci. 9 Ocak 2013;14(1):1132-1151.
38. Magee PN, Barnes JM. Kanserojen nitrozo bileşikleri. Adv Canc Araş. 1967;10:163–246.
39. Magee PH, Barnes JM. Dimetilnitrozamin ile beslenerek sı çanda malign primer hepatik tümörlerin üretimi. Br J Canc. 1956;10:114–122.
40. Bartsch H, Montesano R. Nitrozaminlerin insan kanseriyle ilgisi. Karsinojenez. Kası m 1984;5(11):1381-1393.
41. Russo P, Cardinale A, Margaritora S, Cesario A. Nikotinik reseptör ve tütünle ilgili kanser. Hayat Bilimi. 27 Kası m 2012;91(21–22):1087–1092.
42. İ bragimova VKh, Aliev DI. [Dimetil sülfoksit ile birlikte polien anti biyotiklerin radyoprotektif ve antineoplastik aktivitesi]. Antibiyotik Khimioter. 2002;47(9):3–8.
43. Okura H, Matsuyama A, Lee CM, Saga A, Kakuta-Yamamoto A, Nagao A. İ nsan yağ dokusu kaynaklı mezenkimal kök hücrelerden farklı laşan kardiyomiyoblast benzeri hücreler, bir sı çan miyokard enfarktüsü modelinde sol ventrikül disfonksiyonunu ve sağ kalı mı iyileştirir. Doku Müh Bölüm C Yöntemleri. 2011;17:145–154.
44. Hegner B, Weber M, Dragun D, Schulze-Lohoff E. İ nsan kemik iliğ inden türetilen mezenkimal kök hücrelerde düz kas belirteçlerinin farklı şekilde düzenlenmesi. J Hipertansiyon. 2005;23:1191–1202.
45. Seya K, Kanemaru K, Matsuki M et al. Br-DIF-1, P19CL6 embriyonik karsinom hücrelerinin kardiyomiyositlere dimetil sülfoksit kaynaklı farklı laşması nı hı zlandı rı r. Br J Pharmacol. Şubat 2012;165(4):870-879.

Machine Translated by Google

46. Li L, Gong H, Yu H, Liu X, Liu Q, Yan G, Zhang Y, Lu H, Zou Y, Yang P. Nükleozom montaj proteini 1-like 1'in yıkılması, P19CL6 hücrelerinin dimetil sülfoksit kaynaklı farklılaşması nı destekler kardiyomiyositlere dönüşür. J Hücre Biyokimyası. Aralık 2012;113(12):3788–3796.
47. Fathi F, Murasawa S, Hasegawa S, Asahara T, Kermani AJ, Mowla SJ. Oksitosin ile P19CL6 hücrelerinin kardiyak farklılaşması. Int J Cardiol. 1 Mayıs 2009;134(1):75–81.
[PMC içermeyen makale] [PubMed] 48. Nakamuta M, Ohta S, Tada S, Tsuruta S, Sugimoto R, Kotoh K, Kato M, Nakashima Y, Enjoji M, Nawata H. Dimetil sülfoksit, sıçanlarda dimetilnitrozamin kaynaklı hepatik fibrozu inhibe eder. Int J Mol Med. Kasım 2001;8(5):553–560.
49. Zidi I, Mestiri S, Bartegi A, Amor NB. Kanserde TNF-alfa ve inhibitörleri. Med Onkol. Haziran 2010;27(2):185–198.
50. Majtan J, Majtan V. Dimetil sülfoksit, insan keratinositlerinde TNF-a ile indüklenen MMP-9 üretimini azaltır. J Toxicol Environ Health A. 2011;74(20):1319-1322.
51. Strieter R, Kunkel S, Bone R. Hastalık durumlarında tümör nekroz faktörü-alfanın rolü ve iltihap. Kritik Bakım Med. 1993;21(10 Ek):S447–S463.
52. Hochberg MC, Lebwohl MG, Plevy SE ve diğerleri. TNF bloke eden ajanların yarar/risk profili: Bir konsensüs panelinin bulguları. Semin Artrit Rheum. 2005;34:819-836.
53. Ljung T, Karlén P, Schmidt D ve diğerleri. İnflamatuar bağırsak hastalığında infliximab: Stockholm İlçesinden popülasyona dayalı bir kohortta klinik sonuç Bağırsak. 2004;53:849-853.
54. Arkadaş C. Bulaşıcı ajanın neden olduğu yetişkin farelerin lösemisi. Ann NY Acad Sci. 1957;68:522-532.
55. Friend C, Scher W. Murin virüsü ile indüklenen lösemik hücrelerde eritroid farklılaşmasını n dimetil sülfoksit ve hemoglobin sentezi ile uyarılması. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:155-163.
56. Scher W, Tsuei D, Friend C. DMSO'nun steroid modülasyonunun yapısal temeli, eritrodiferansiasyonu uyardı. Leuk Res. 1980;4(2):217–229.
57. Tsuei D, Haubenstock H, Revoltella R, Friend C. Dimetil sülfoksit ile muamele edilmiş Friend eritrolösemi hücrelerinin varyant hatlarında virüs üretimi ve hemoglobin sentezi. J Virol. Temmuz 1979;31(1):178–183.
58. Dube SK, Pragnell IB, Kluge N, Gaedicke G, Steinheider G, Ostertag W. Dalak odağı oluşturan virüs tarafından dönüştürülmüş fare eritrolösemi hücrelerinin dimetilsülfoksit ile indüklenen farklılaşması sırasında endojen ve dalak odağı oluşturan virüslerin indüksiyonu. Proc Natl Acad Sci ABD. Mayıs 1975;72(5):1863–1867.
59. Gaedicke G, Abedin Z, Dube SK, Kluge N, Neth R, Steinheider G, Weimann BJ, Ostertag W. Kültürde fare eritroleukemik hücrelerinin DMSO kaynaklı farklılaşması sırasında globin sentezinin kontrolü. Hamatol Bluttransfus. 1974;14:278–287.
60. de la Torre JC. Yayınlanmamış gözlemler.
61. Thuning CA, Fanshaw MS, Warren J. Oral dimetil sülfoksitin antineoplastik tedavi üzerindeki sinerjistik etkisinin mekanizmaları. Ann NY Acad Sci. 1983;411:150–160.
62. Wagner EK, Aguilar JS, Roy D ve diğerleri. Dimetil sülfoksit, herpes simplex virüs-1 prodüktif enfeksiyonu in vitro olarak farklı evrelerde pozitif etki göstererek bloke eder. BMC Enfeksiyon Dis. 2002;2(9):1–10.
63. Marks PA, Breslow R. Dimetil sülfoksitten vorinostat'a: Bir antikanser ilacı olarak bu histon deasetilaz inhibitörünün geliştirilmesi. Nat Biyoteknoloji. Ocak 2007;25(1):84–90.
64. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M et al. İnsanda bir kanser kök hücresinin tanımlanması BEYİN tümörü. Canc Res. 2003;63:5821–5828.
65. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Tümörijenik prostat kanseri kök hücrelerinin prospektif tanımlanması. Canc Res. 2005;65:10946–10951.
66. Dalerba P, Dylla SJ, Park IK et al. İnsan kolorektal kanser kök hücrelerinin fenotipik karakterizasyonu. Proc Natl Acad Sci ABD. 2007;104:10158–10163.
67. Li C, Heidt DG, Dalerba P et al. Pankreas kanseri kök hücrelerinin tanımlanması. Canc Res. 2007;67:1030–1037.

Machine Translated by Google

68. Ho MM, Ng AV, Lam S, Hung JY. İnsan akciğer kanseri hücre dizileri ve tümörlerindeki yan popülasyon, kök benzeri kanser hücreleri ile zenginleştirilmiştir. Canc Res. 2007;67:4827–4833.
69. Scherling CS, Smith A. "Kemobeyin" penceresinin açılması: Bir beyin görüntüleme gözden geçirmek. Sensörler (Basel). 6 Mart 2013;13(3):3169–3203.
70. Alamgeer M, Peacock CD, Matsui W, Ganju V, Watkins DN. Akciğer kanserinde kanser kök hücreleri: Kanıtlar ve tartışmalar. Solunumbilim. 16 Nisan 2013;18:757-764.
71. Garvalov BK, Acker T. Kanser kök hücreleri: Tümör tasarımı için yeni bir çerçeve terapiler. J Mol Med (Berl). Şubat 2011;89(2):95–107.
72. Chang CK, Albarillo MV, Schumer W. Dimetil sülfoksitin septik sıçanlarda ICAM-1 gen ekspresyonu ve NF-KB ve AP-1 aktivasyonu üzerindeki terapötik etkisi. J Surg Arş. 2001;95:181–187.

73. Hess J, Angel P, Schorpp-Kistner M. AP-1 alt birimleri: Kardeşler arasında kavga ve uyum lingler. J Hücre Bilimi. 1 Aralık 2004;117(Pt 25):5965–5973.
74. Reddy SP, Mossman BT. Aktivatör protein-1'in akciğerin toksik madde kaynaklı tepkilerindeki rolü ve düzenlenmesi. Am J Physiol Akciğer Hücresi Mol Physiol. 2002;283:L1161–L1178.
[PubMed] 75. Wang CC, Lin S, Lai Y, Liu Y, Hsu Y, Chen JJ. Dimetil sülfoksit, NSCLC hücrelerinde aktivatör protein-1 aktivasyonu yoluyla tümör baskılayıcı HLJ1'in çoklu fonksiyonlarını destekler. PLoS BİR. 2012;7(4):e33772.
76. Lin SY, Hsueh CM, Yu SL, Su CC, Shum WY, Yeh KC, Chang GC, Chen JJ. HLJ1, yeni bir kaspaz-3 substratıdır ve ekspresyonu, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomunda UV kaynaklı apoptozu arttırır. Nükleik Asitler Araş. Ekim 2010;38(18):6148-6158.
77. Wang CC, Tsai MF, Hong TM ve diğerleri. Transkripsiyonel faktör YY1, yeni istila baskılayıcı HLJ1 ekspresyonunu yukarı regüle eder ve kanser hücresi istilasını inhibe eder. Onkogen. 2005;24:4081–4093.

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

DMSO Temel 5'te Mikrobiyoloji

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDA DMSO

Antimikrobiyaller Çağı

Mikrobiyoloji bakteri, mantar, parazit ve virüslerin incelenmesidir; bunlar çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük mikroorganizmalardır. İnsan sağlığına zararlı olan mikroorganizmalara patojenler, yani hastalığa neden olabilecek organizmalar denir. Ancak çoğu bakteri patojen değildir ve patojenik olmayan veya zararsız bakterilerin tüm bakterilerin %70'inden fazlasını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, insan vücudunda, esas olarak ağız mukozasında, bağırsaklarda ve cilt yüzeyinde olmak üzere, çoğunlukla iyi huylu yaklaşık 100 trilyon bakterinin (normal flora adı verilen) simbiyotik olarak bulunduğu tahmin edilmektedir. Sonuçolarak, bakteri hücreleri insan hücrelerinden 10 ila 1 kat daha fazladır. Vücuttaki normal flora, yakın zamanda keşfedilen insan mikrobiyomunu yaratmıştır; bu ekosistem, yalnızca gıdaların sindirimi ile değil, aynı zamanda obezite, depresyon, astım, Crohn's ile de bağlantılıdır. hastalık ve hatta kanser.1

Patojenik bakteriler küçük ve ölümcül hastalıkların nedenidir. Patojenler kok, basil ve spirilladan oluşan üçgruba ayrılabilir. Koklar, streptokoklar, diplokoklar ve stafilokoklar olmak üzere üçgruba ayrılır ve irin üretmekten ve çiban ve püstüllere neden olmaktan sorumludur. Basiller özellikle grip ve tüberküloz gibi hastalıklar üretir. Spirillum, frengi de dahil olmak üzere ciddi hastalıkların nedeni olabilir. Patojenler, hava, su, toprak, hayvanlar ve böcekler dahil olmak üzere bir dizi vektör yoluyla ve enfekte olmuş konakçı ile enfekte olmayan kurban arasındaki fiziksel temas yoluyla insanları ve hayvanları enfekte etmek için yayılabilir. Bu organizmalar, MÖ 430'da Atina vebası, 1338'de hıyarcıklı (kara ölüm) vebası, 1665'te Londra'nın büyük Vebası gibi salgın ve salgın hastalıklardan orantısız olarak çok sayıda insanı yok ederek yüzyıllar boyunca ortalığı kasıp kavurdular. 1816'daki kolera salgını ve 1918'deki grip salgını bunlardan sadece birkaçı.

Tıp tarihinde, muhtemelen tüm zamanların en büyük atılımı, antibiyotik çağının başlaması ve insan varlığının çoğu için insan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedeni olan bulaşıcı hastalıkların kontrolüdür. Antibiyotik çağından önce, "tedavinin hastalıktan daha kötü olduğuna" inanmak yaygındı ve bunu kaydetmek kolaydı. Koch, Pasteur, Domagk, Lister ve Ehrlich gibi isimler, daha az toksik ve klinik olarak daha etkili antimikrobiyal tedavi için zemin hazırlayarak bu alaycı klişeyi değiştirmede etkili oldu. Çalışmaları, büyük ölçüde, 1929'da Alexander Fleming tarafından penisilinin tesadüfen keşfinin yolunu açtı.

Machine Translated by Google

Fleming, bir petri kabında yanlışlıkla kültürlenen Penicillium notatum kalıbının, kalıbın yakınındaki petri kabını da istila etmiş olan birkaçstafilokok bakteri kolonisini öldürebildiğini belirterek keskin bir gözlem yaptı. Bu anıtsal gözleme rağmen, penisilin, büyük ölçüde kısmen, Fleming'in büyük keşfinin potansiyelini ya da onu daha fazla takip etme inancını kavrayamadığı için bir laboratuvar rafında on yıl boyunca çürüdü. Bu sonucu desteklemek için, Fleming'in, hayvanların korunup korunmayacağını ve sistemik enfeksiyondan sağ çıkıp çıkmayacağını görmek için patojenlerle enfekte hayvanlara penisilin uygulanacağı temel deneyleri üstlenmediği iyi bilinmektedir.2 Bu basit bir kuraldır ve hala da öyle. 1929'da deneysel farmakoterapötiklerde başparmak.

Bu hayvan deneyleri ve penisilinin klinik etkinliği nihayet 1939'da Oxford'da Ernst Chain liderliğindeki bir ekip, çalışmanın yapıldığı laboratuvarın başkanı Howard Florey ve kimyager Norman Heatley tarafından gerçekleştirildi.3

Bu ekip 3 yıl içinde penisilinin sadece hayvanlarda ve insanlarda bakterisit özelliklerini göstermekle kalmadı, aynı zamanda saflaştırıldı, seri üretildi ve penisilini antibakteriyel ajan olarak klinik olarak kullanılabilir hale getirdi, böylece 1944'e kadar yüz binlerce asker ve sivil, yüz binlerce asker ve sivil hayatta kaldı. İkinci Dünya Savaşı'nda devam eden ve aksi takdirde ölümcül olabilecek yara enfeksiyonlarından kurtulabilir. Penisilin tarafından kurtarılan hayatların sayısı bu güne kadar devam ediyor. Fleming, Florey ve Chain 1945'te Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü paylaştılar.

Parlak İspanyol doktor ve bilim adamı Gregorio Marañon, penisilin'den tüm insanlık için umut dolu yeni bir çağ açan mucize bir tedavi olarak bahsetti. Ayrıca, mucizevi bir tedavinin bile sınırları olduğu konusunda peygamberlik niteliğinde bir uyarı da bulundu. Halen bakteri, virüs, küf, protozoa ve parazitleri kontrol etmek için farmakopede penisilin ve 150'den fazla anti bakteriyel ajan içeren binden fazla farklı preparat bulunmaktadır.

1945'in sonunda, penisilinin mucizevi tedavisinin, geçmişte kolayca yendiği gelişen mikroplara karşı etkinliğinin bir kısmını veya tamamını kaybedeceğini kimse tahmin edemezdi. Organizmaların daha önce duyarlı oldukları antibiyotiklerin etkilerine direnebildikleri yeni antibiyotik sonrası ilaçdirenci dönemi, şimdi sadece penisilin için değil, aynı zamanda penisilinden sonra geliştirilen diğer birçok yeni antimikrobiyal için de devam ediyordu.

Antibiyotiğe dirençli bakteriler, bu mikropların değişen ortamlara geliştirebildikleri gelişmişlik ve yüksek uyum yeteneği miktarını ortaya koymaktadır. Hastalık üreten patojenlerin bu reaksiyonu, yirmi birinci yüzyılın en ciddi tıbbi endişelerinden birini oluşturmaktadır, çünkü klinik olarak karşılaşıldığında, birinci basamak antibiyotik tedavileri etkinliğini kaybetmekte ve daha az etkinliğe, daha yüksek maliyete sahip olabilen ikinci basamak antibiyotikler, ve daha fazla güvenlik endişesi tek savunma hattı haline gelir. Birçok antibiyotiğe direnebilen bakterilere çoklu ilaca dirençli denir ve genellikle süper böcekler olarak adlandırılır. Bu süper böcekler, artan sayıda invaziv önlem ve müdahalenin ve hijyen standartlarının yetersiz bakımının enfeksiyon için yüksek risk oluşturduğu uzun süreli hastanede kalışlarda ve yoğun bakım ünitelerinde özellikle tehlikelidir.4

Antibiyotik direncini önlemek için birinci basamak antibiyotiklerin aktivitesini güçlendiren herhangi bir adjuvan tedavi veya yeni yaklaşım,

Machine Translated by Google

antibiyotikler artık genellikle etkili değildir.5 Bu konu ve dimetil sülfoksitin (DMSO) ilaca dirençli mikroplarda adjuvan olarak oynadığı rol, Bölüm 6'daki "Bakteriler Antibiyotik Direnci Nasıl Elde Edilir" bölümünde tartışılmaktadır.

DMSO VE PATOJANLAR

Bir enfeksiyonu tedavi ederken, doktorlar bakterisidal bir ilaç, bakteriyostatik bir ilaçve ikisinin bir kombinasyonunu kullanmak arasında bir seçimle karşı karşıya kalabilirler. Bakterisidal bir ilaç bakterileri öldürdüğü anlamına gelirken, bakteriyostatik bir ilaç bakterilerin büyümesini engeller. Birinin veya diğerinin veya her ikisinin kullanımı, esas olarak tedavi edilen enfeksiyonun tipine ve en az toksisite ile iyi bir klinik sonucun elde edilmesine bağlıdır.6

DMSO'nun bakteriyostatik özelliklerine ilişkin ilk gözlemler Jacob ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.7 %20'lik bir DMSO çözeltisinin kültürlerde yetiştirilen Escherichia coli, Staphylococcus aureus ve Pseudomonas basillerine karşı bakteriyostatik özellikler gösterdiğini bildirmişlerdir . Ek olarak, Jacob'un grubu ayrıca %1 DMSO çözeltisinin dirençli tüberküloz basilinin (tüberkülozun nedeni) antibiyotiklere duyarlılığını değiştirdiğini gözlemledi. Bölüm 6'da görüleceği gibi, tedavisi zor ilaca dirençli tüberküloz, dünya çapında ciddi ve büyüyen bir sorun haline gelmiştir. Bu, bakteriler birden fazla birinci basamak antibiyotik saldırısına dayanma yeteneğini geliştirdiğinde ve bu direnç yeteneğini sonraki nesil bakteri yavrularına aktardığında ortaya çıkar. Dirençli bakteri türünün tamamı, çeşitli antibiyotiklerin etkilerini savuşturmak için bu kapasiteyi miras aldığından, dirençli bakteriler bir kişiden diğerine yayılabilir. Tedavi edilebilir tüberküloz formları bile, ilaca duyarlı suşların 6 aylık bir antibiyotik tedavisi ile tedavi edilmesi gerektiğinden, tedavi edilmesi özellikle zordur. Daha zor vakalar, maliyetli uzun süreli hastaneye yatış ve yıllarca sürebilen birden fazla ilaçrejimi gerektirir. Bu tedavi etkisiz kaldığında hastalar ölür.

Belki de DMSO'nun olağandışı özelliklerinden biri biyolojik zarlara nüfuz etme veya diğer daha büyük moleküller için nüfuz edici bir taşıyıcı olarak hareket etme yeteneğidir. Bu özellik, örneğin bir antibiyotiğin bakteri hücresine nüfuz etmesinin arttırılmasını, antibiyotiğin etkili olması için gereken konsantrasyonu azaltabileceği ve ayrıca potansiyel toksisitesini azaltabileceği anlamına gelir.

Bakterisidal bir ajan olarak DMSO'nun minimum inhibitör konsantrasyonunun S. aureus için %50 ve beta-hemolitik streptokok, Corynebacterium türleri, E. coli ve Proteus türleri için %20 ila %40 olduğu rapor edilmiştir.8

Pottz ve ark.9 Jacob'ın ekibinin bulgularını doğruladı ve DMSO'yu bakteri öldürücü ve bakteriyostatik özellikler için çeşitli mikroorganizmalara karşı test etti ve burada %40-50 konsantrasyonlarda büyüme inhibisyonu gözlemlediler (Tablo 5.1).

Pottz ve ark.9 , E. coli, A. cloacae, P. vulgaris, beta-hemolitik streptokok grup A'nın büyümesini engellemek için gerekli olan DMSO'nun bakterisidal konsantrasyonunun , Salmonella paratyphi B ve C. albicans %30, P. aeruginosa için %10 idi. D. pneumoniae , DMSO'ya en duyarlıydı ve sadece %5 konsantrasyon gerektiriyordu (Tablo 5.1). S. aureus ve Streptococcus faecalis sırasıyla %40 ve %50 konsantrasyon gerektiriyordu.

Bu mikroorganizmalar, tedavi edilmediği takdirde organ hasarına yol açabilecek veya konakçı için ölümcül olabilecek birçok ciddi enfeksiyondan sorumludur. Örneğin,

Machine Translated by Google

TABLO 5.1

DMSO Bakterisidal Aktivite

	DMSO Minimal İ nhibitör Konsantrasyon				
Mikroorganizma Testi	0	10	20	40	50
E. koli	++++	++++	+	-	-
aerobakter kloak	++++	++++	+	-	-
Pseudomonas aeruginosa	++++	++++	++	-	-
Proteus vulgaris S.	++++	++++	++++	-	-
aureus**	++++	++++	++	-	-
Streptococcus pyogenes*	++++	++++	+	-	-
Salmonella schottmulleri	++++	++	++	-	-
diplokok pnömoni	++++	-	-	-	-
Candida albicans	++++	+	+	-	-

Notlar: *, beta-hemolitik streptokok grup A; **, pı htı laşma pozitif; +, çok hafif büyüme; ++, hafif büyüme; ++++, kanlı agar veya et suyu kültürlerinde güçlü büyüme; -, negatif büyüme.9

kontamine yiyecek veya sudaki O157:H7, O104:H4 serotiplerini içeren bazı E. coli suşları , kanlı ishale neden olabilen ve bağ ı rsak ve böbrek zarı nda ciddi hasara neden olabilen Shiga toksijenik toksinleri salgı layabilir.10

A. cloacae genellikle normal bağ ı rsak florası nda bulunan ve bazen solunum ve idrar yolu enfeksiyonları na neden olan çubuk şeklinde bir bakteridir. Beta hemolitik streptokok grup A'dan kaynaklanan strep boğ az, okul çağ ı ndaki çocuklarda glomerülonefrit ve romatizmal ateş dahil daha ciddi hastalı klara yol açabilen yaygı n bir boğ az enfeksiyonudur.11

S. paratyphi B ve S. faecalis , genellikle bağ ı rsakları ve idrar yolları nı enfekte eden yiyecek ve sudaki kirleticilerdir. P. aeruginosa ve Candida türleri, hastane yoğ un bakı m ünitelerinde yaygı n olarak bulunan ve ameliyattan sonra hastalarda inatçı enfeksiyonlara neden olabilen fı rsatçı patojenlerdir.12 Bu mikrop listesinde, DMSO'ya en duyarlı mikroorganizmanı n D. pneumoniae (şimdi bilinen) olduğ u ortaya çı ktı . pnömoninin ve menenjit, endokardit ve beyin apsesi gibi bir dizi başka bulaşı cı hastalı ğ ı n başlı ca nedeni olan Streptococcus pneumoniae)9 gibi.13

Shigella dysenteriae veya E. coli'den gelen Shiga toksinleri, hücresiz protein sentezini inhibe ederek nörotoksisite ve enterotoksisite dahil çoklu sitotoksik etkilere neden olur. Shigella tarafı ndan salgı lanan Shiga toksini, protein sentezini inhibe etmek ve shigellozda görülen yı kı cı lezyonlara neden olmak için 60S ribozomal alt birimini inaktive edebileceğ i hücreye bağ lanmak ve hücreye girmek için hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere de bağ lanı r. DMSO'nun Shiga toksin salı nı mı ndan sonra meydana gelen endositozu azalttı ğ ı ve muhtemelen membran geçirgenliğ ini önleme yeteneğ i veya toksinin hücre yüzeyinden translokasyonunu inhibe ederek Shiga toksininin hem sitotoksisitesini hem de bağ lanması nı önlediğ i bildirilme

Pottz ve arkadaşları nı n9 orijinal çalı şması ndan, DMSO'nun antibakteriyel etkisinin, penisilin gibi beta-laktam antibiyotiklere dirençsağ layan bazı bakteriler tarafı ndan üretilen bir enzim olan penisilinazı n nötralizasyonu yoluyla olabileceğ i varsayı lmı ştı r. Daha öte

Machine Translated by Google

penisilinazı n penisiline maruz kalan bakteri üremesi üzerindeki koruyucu etkisini nötralize etme olası lığı nı test etmek için DMSO ile yapılan deneyler negatif çıktı. Pottz ve ark.9 kapsamlı bulguları ndan, DMSO'nun bakteriler üzerindeki öldürme etkisinin penisilinazı n nötralizasyonu yoluyla olmadığı sonucuna varmışlardır. Pottz'un çalışması, bunun yerine, DMSO'nun antibakteriyel etkisinin, DMSO tarafı ndan uygulanan bilinmeyen bir mekanizma tarafı ndan duyarlı mikroorganizmaları n çözünmesine bağlı olabileceği ini öne sürdü.9 Bu varsayı m, D. pneumoniae yaymaları nı n mikroskobik analiziyle desteklendi ve bu, bu mikropları n çoğunun DMSO.9 ile temastan sonra bir çökelti içinde çözüldü

Gram pozitif mikrop S. aureus'un murin akciğerlerinden, polimorfonükleer lökositlerin (PMN'ler) önemli bir katkı sı olmaksı zı n yerleşik alveolar makrofajlardan fagositoz tarafı ndan uygulanan bakterisidal etki ile temizlenebildiği i bilinmektedir.15 PMN'lerin bakterisidal intrapulmoner öldürme aktivitesi karşı daha belirgindir. P. aeruginosa gibi gram negatif bakteriler . Son kanı tlar, gram pozitif mikropları n intrapulmoner öldürülmesi için bakterilerin gerçek fagositozunun gerekli olmayabileceği ini ve farelerde solunan stafilokokları n çoğunun yerleşik alveolar makrofajlar tarafı ndan yutulmadan öldürüldüğ ünü göstermektedir.16,17

Bir teori, oksidan süperoksit ve radikal hidroksil anyonu dahil olmak üzere reaktif oksijen metabolitlerinin, alveolar bakterisidal aktivite oluşturmak için fagositler tarafı ndan salgı lanması dır. Bu akı lda tutularak, DMSO, P. aeruginosa ve S. aureus'a karşı pulmoner bakterisidal aktivite oranı nı n enfekte farelerde baskı lanı p baskı lanmadığı nı görmek için bir antioksidan ve hidroksil radikal süpürücü olarak yeteneği ini test etmek için kullanı ldı. Bu bakterilerin intratrakeal ve aerosol uygulaması farelere verildi.

50-165 mg/fare dozları nda DMSO, intratrakeal veya aerosol yolla S. aureus ve psödomonas ile tehditten 30 dakika önce intraperitoneal olarak uygulandı.18 DMSO'nun S. aureus'un makrofaj öldürmesini inhibe etmede hiçbir aktivitesi olmadığı, ancak tedavi edilen farelerin akciğerlerinden psödomonas klirensinin doza bağı mlı bir inhibisyonu18, PMN'ler tarafı ndan psödomonaslara karşı alveolar bakteri öldürücü etkinin, bir hidroksil radikali olarak DMSO'nun etkisi ile inhibe edilen reaktif hidroksil anyonları nı n üretimi yoluyla yapı ldığı varsayı mı nı destekler. çürüç. Tersine, DMSO'nun enfekte murin akciğerinden S. aureus'un temizlenmesine izin vermedeki etkisinin olmaması, fagositik alveolar makrofajları n bakterisidal aktivite için reaktif oksijen üretmede başarı sız olduğunu gösterir, ancak bu varsayı m başkaları tarafı ndan sorgulanmı ştır.20

DMSO'nun klinik olarak çeşitli rahatsı zlı klar için kullanı lması nı n, fagosit bakterisidal aktivitesini inhibe ederek kullanı cı yı bakteriyel enfeksiyonlara yatkı n hale getirip getiremeyeceği i sorusu ortaya çı ktı. Bu endişe , insan ve fare nötrofillerinin ve mononükleer fagositlerin DMSO tedavisinin E. coli ve Listeria monocytogenes'in öldürülmesinin doza bağlı bir inhibisyonuna neden olduğu bir in vitro deneyden kaynaklanmı ştır. Bununla birlikte deney, fareler kullanı larak in vivo olarak tekrarlandığı nda, sonuçlar, farelerin E. coli ve L. monocytogenes enfeksiyonuna maruz bırakı lmasından önce DMSO uygulaması nı n, nötrofillerin müteakip in vitro bakterisidal aktivitesinde sadece hafif ve önemsiz bir azalmaya neden olduğunu gösterdi ve bu farelerden alı nan makrofajlar.21 Farelerin fizyolojik olarak anlamlı DMSO dozları ile tekrarlanan enjeksiyonları, ne E. coli ne de L. monositogenlerinin öldürücülüğünü artırmadı ve bu farelerin dalağı ndan ve karaciğerinden öldürücü olmayan bir Listeria tehdidinin temizlenmesini engellemedi. . Bulgular, DMSO'nun klinik kullanı mı nı n insan denekleri bakteriyel enfeksiyona yatkı n hale getirmediğ

Machine Translated by Google

Gram negatif patojenlerden gelen bakteriyel endotoksin, kültürdeki akciğer endotel hücrelerine doğrudan zarar verebilir. Bu hasar, hücrelere giremedikleri için süperoksit dismutaz veya katalaz gibi antioksidanlardan etkilenmez. Bakteriyel endotoksinler, antioksidan aktivite uygulamak için hücrelere nüfuz eden DMSO tarafından önlenir.22 Allo purinol, endotoksinden kaynaklanan doğrudan akciğer hücre hasarını engelleyebildiğinden, allopurinolün inhibe ettiği bilinen ksantin oksidazın, oksidan oluşum kaynağı olması muhtemeldir. akciğer endotel hücreleri. Mevcut veriler, hem hücre içi toksik oksidan üretimi hem de bir inflamatuar yanıtın tetiklenmesi yoluyla hücrenin doğrudan zedelenmesinin olduğu iki aşamalı bir oksidan akciğer hücre hasarı sürecini göstermektedir.22 Akciğer hücrelerine yapışmak üzere aktive edilmiş inflamatuar hücreler, hücre dışı oksidanlar üretip salarak hasarı arttırır, ancak bu süreçDMSO'nun anti-inflamatuar etkisi ile de nötralize edilebilir.22

Memelilerde birçok antibiyotiğin kan-beyin bariyerine girememesi, yaşamı tehdit eden menenjit ve beyin apsesi gibi bakteriyel beyin enfeksiyonlarının tedavisinde sınırlayıcı bir faktör olmuştur.23 Patojenler beyni çeşitli şekillerde istila edebilmelerine rağmen, ana kan-beyin bariyerinin hassas olduğu yerlerde, örneğin koroid pleksusta subaraknoid boşluğa girebilecekleri kan dolaşımı dır. DMSO'nun antibiyotikler de dahil olmak üzere moleküllerin kan-beyin bariyerini aşması nı güçlendirme yeteneği konusunda bazı tartışmalar vardır. Önceki çalışmalar, DMSO'nun, protein izleyici yaban turpu peroksidazının ve bir antifungal ajan olan ketokonazolün beyne penetrasyonunu arttırdığını göstermiştir.24,25 DMSO'nun molekülleri kanda taşıma yeteneği–

beyin bariyeri, verilecek molekülün boyutuna, polaritesine ve moleküler ağırlığına bağlı olabilir; bununla birlikte, böyle bir penetrasyonun sağlanması için kesin mekanizma bilinmemektedir.26 70.000 Da'yı (bir atomik kütle birimi) aşan moleküllerin DMSO tarafından kan-beyin bariyeri yoluyla iletilemeyeceği öne sürülmüştür.25
DMSO'nun, küçük moleküllerin geçmesine izin vermek için kan-beyin bariyerini oluşturan endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını küçültebileceği ni düşündürmektedir. Bu fikir, gram negatif organizmalara karşı etkili bir antimikrobiyal kombinasyon olan trimetoprim (TMP)–sülfametoksazol (SMZ) kullanılarak yedi sağlıklı yetişkin kısrak üzerinde test edildi.27 %40 DMSO çözeltisi 1 g/kg'da 30 dakika boyunca intravenöz olarak enjekte edildi, ardından hemen ardından 44 mg/kg kombine dozajda TMP-SMZ uygulandı. Kısraklara da bir hafta sonra DMSO olmadan aynı tedavi verildi. TMP-SMZ kombinasyonu, beyne molekül penetrasyonunu artırmak için DMSO'nun 70.000 Da teorik sınırının oldukça altında, 543 Da kombine edildi. DMSO'nun, TMP-SMZ'nin beyin omurilik sıvısına penetrasyonunu arttıramadığı, ancak TMP'nin serumdan temizlenmesini geciktirdiği ve TMP serum konsantrasyonunu arttırdığı bulundu; bu bulgu, hemen bir açıklaması yoktu.27

Bu bulgular, DMSO'nun kan-beyin bariyerine nüfuz etmesine nasıl ve hangi moleküllerin yardımcı olabileceğine dair çözülmemiş tartışmalara katkıda bulunuyor. Bununla birlikte, DMSO'nun kendisinin sağlam kan-beyin bariyerinden penetrasyonunun gerçekleştiği açıktır ve manyetik rezonans spektroskopisini kullandığı gösterilmiştir.28

DMSO'nun peroksinitrit gibi belirli bakterisitlerin öldürme aktivitesini arttırdığı, diğer hidroksil radikal süpürücülerin ise yapamayacağı gösterilmiştir. Nitrik oksit üretebilen makrofajlar ve diğer hücreler, güçlü ve çok yönlü bir oksidan olan peroksini trit oluşumunu ve nitrik oksit ve nitrik oksitin reaksiyon ürününü oluşturabilir.

Machine Translated by Google

Kendileri güçlü oksidanlar olmayan süperoksitler.29 Peroksinitrit, konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak E. coli'yi öldürerek yüksek oranda bakterisittir.30 Üçhidroksil radikal temizleyici mannitol, etanol ve benzoat, peroksinitritin E.coli üzerindeki öldürme potansiyelini önemli ölçüde etkilememiştir. coli kültürleri, ancak 100 mM DMSO, peroksinitrit aracılı öldürmeyi arttırdı. DMSO, diğer üçtemizleyiciden daha verimli bir hidroksil radikal temizleyicidir ve peroksinitritin öldürme gücünü artırmak için nitrojen dioksit oluşumunu arttırır.30

Helicobacter pylori , dünya çapındaki insanların en az üçte biri ila yarısında bulunabilen ve çoğu semptomu olmayan spiral, intragastrik bir bakteridir. H. pylori enfeksiyonunun sıklığı ülkeden ülkeye değişir; yetişkinlerin %70-90'ı mikropları besler, az gelişmiş ülkelerde ise bakteriyi taşıyanların yaklaşık %50'si Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 yaşındakilerde bulunur.31

H. pylori , salgılanan mide asidinin seviyesini düzenlemeye yardımcı olarak insan vücuduna yardımcı olabilir ve bunu yaparken hem kendisi hem de konakçısı için faydalı bir ortam oluşturur. Asit salgısının bu düzenlemesi bozulduğunda, midede H. pylori suşlarının konakçı için zararlı hale geldiği bir dizi moleküler değişiklik meydana gelebilir.

Bu gerçekleştiğinde, peptik ülser hastalığı ve kronik gastrit hastalığına neden olan organın H. pylori'nin karanlık yüzü olduğu ortaya çıkar. H. pylori patojenik suşu ayrıca duodenum ülserlerinin ve distal mide adenokarsinomasının gelişimi ile bağlantılıdır. Peptik ülser hastalığının nedeni olarak H. pylori'nin keşfi, 1940'ta Freedberg ve Baron'un32 mide biyopsilerinin yaklaşık %40'ında spiroketler bulmasından sonra ortaya çıktı. H. pylori ve peptik ülserler arasındaki ilişki hakkında tıbbi literatürde aralarında ortaya çıkan sporadik raporlar olmasına rağmen , gastroenterologların büyük çoğunluğu bu ülserlerin esas olarak yaşam tarzı faktörlerinden veya asit sekresyonuna bağlı fiziksel ve duygusal stresten kaynaklandığına inanıyordu. H. pylori gerçeği
Midenin asidik ortamında yaşayabilmesi, çoğu gastroenterologun potansiyel patojenitesini reddetmesinin başlıca nedeniydi çünkü hiçkimse bir bakterinin böyle bir ortamda nasıl uzun süre hayatta kalabileceğini tasavvur edemezdi.

1984 yılına kadar tıp eğitimi alan herkese, "asit yok, ülser yok" şeklindeki altın kural, peptik ülserlerin ancak mide asit salgıladığında oluşabileceği öğretiliyordu.33 Bu uzun süredir devam eden ve yanlış olan ilke, hiçbir somut kanıtla desteklenmemektedir. mide ülserlerinin öğretiminde ve yönetiminde tartışmasız bir tıbbi kural haline geldi. "Asit yok, ülser yok" kuralı aynı zamanda bir yığın antasit üreten birçok ilaç için mali bir patlamaya yol açtı.

Bununla birlikte, 1983'te, ülser hastalığının tedavisi için antasit arayışının devam etmesinden bir yıl önce, iki Avustralyalı doktor, Robin Warren ve Barry Marshall34 cesurca ve doğru bir şekilde teşhis etti ve daha sonra peptik ve duodenal ülserleri antibiyotiklerle başarılı bir şekilde tedavi etti. zamanda tıbbi kuruluş.
Çalışmaları yalnızca dünya çapında milyonlarca hastayı etkileyen ciddi bir gastroduodenal bozukluğu iyileştirmekle kalmadı , aynı zamanda son derece ölümcül mide kanserini de önledi. Marshall ve Warren, 2005'te Nobel Ödülü'nü paylaştılar. Warren-Marshall'ın keşfi, bu tarihe kadar 50.000'den fazla bilimsel yayın üretti ve çoğu Batı ülkesinde gastroduodenal ülserlerde önemli bir düşüşle sonuçlandı .35

H. pylori şu anda iki antibiyotik, klaritromisin ve amoksisilin ve bir proton pompası inhibitörü omeprazolden oluşan üçlü bir tedavi ile tedavi edilmektedir.36 Bu rejimin önemli yan etkileri vardır. Ayrıca antibiyotik direncinin artması

Machine Translated by Google

Bu bakteri tarafından antiinflamatuar ajanlar ve hidroksil radikal süpürücüler dahil olmak üzere yeni terapötik stratejilerin araştırılması na yol açmıştır.

H. pylori'yi tedavi etmek için diğer seçeneklerin araştırılması , H. pylori'nin kaldırıldığı bir in vitro çalışma antral biyopsi örneklerinden izole edilen ve bu patojenleri koyun kanlı agarda kültürleyen suşlar.37 %10 DMSO ve %1 allopurinolün antibakteriyel etkisini taramak için bir agar difüzyon testi kullanıldı . Terapötik olarak uygulanan DMSO ve allopurinol konsantrasyonlarını n, in vitro olarak H. pylori üzerinde büyümeyi inhibe edici bir etkisinin olmadığı bulundu. 37 Her iki ilaçda hiçbir inhibisyon bölgesi oluşturmadı .37 Bu çalışma, kullanılan dozlarda ne DMSO'nun ne de allopurinolün H. pylori eradikasyon tedavisi için uygun olmadığı sonucuna varmıştır. DMSO'nun H. pylori'nin yapışma faktörlerini etkilemek için çalışabileceği ve bu şekilde bu mikropun yeniden kolonizasyonunu engelleyebileceği göz ardı edilemeyeceği inden , in vitro testlerin sınırları na işaret edilerek bu olumsuz bulgulara bir uyarı notu eklendi . gastroduodenal epitel ve duodenal ülser nüksetmesini önler.37

Sıçanlarda akut ve kronik duodenal ülserasyon sürecinde oksiradikallerin rolü, gavaj yoluyla allopurinol ve DMSO uygulanarak incelenmiştir. Kronik duodenal ülserasyon oluşturmak için, tüm sıçanlara 6 hafta boyunca her gün intramüsküler reserpin enjeksiyonları (0.1 mg/kg) verildi. Doza bağımlı DMSO ve allopurinol ile ön tedavi verildi. Sıçanların en az %70'i %5 veya %10 DMSO çözeltileri ile ülserasyona karşı korunmuştur ve benzer allopurinol konsantrasyonları tüm hayvanları korumuştur. Hiçbir ajanın fareleri hiperklor hidriyi etkilemekten koruduğu görülmedi.38 Bu bulgular, oksijenden türetilen serbest radikallerin mide ülserlerinin oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve DMSO ve allopurinol'ün klinik ortamda translasyonel olarak incelenmesine yol açtığını gösteriyor gibi görünüyordu. H. pylori teşhisi konan hastalar .

[38]

146 hasta üzerinde yapılan randomize, kontrollü bir klinik çalışmada simetidin, plasebo ve serbest radikal süpürücüler allopurinol ve DMSO , oksijen türevli serbest radikallerin aracılık ettiğine inanılan H. pylori duodenal ülser nüksü üzerindeki etkilerini görmek için test edildi.38 H. pylori ile mide mukozal enfeksiyonundan endoskopik iyileşme gösteren hastalara günde dört kez 500 mg oral DMSO, günde dört kez 50 mg allopurinol ve yatmadan önce 400 mg simetidin verildi . [38]

Bu ajanların tedavisi 1 yıl devam etti. 6. ve 12. aylardaki takip endoskopisi sırasında, 1. yılda kümülatif nüks plasebo %47, simetidin %24, allopurinol %6 ve DMSO %6 idi. Nükseden hastalarda ülser nüksü, plasebo veya simetidin alan hastalarda erken ortaya çıkma eğilimindeyken, ülser nüksü DMSO veya allopurinol ile tedavi edilen hastalarda yıl boyunca eşit olarak dağılma eğilimindeydi. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, oksijen türevli serbest radikallerin H. pylori ile enfekte hastalarda duodenal ülserasyonun nüksetmesinde rol oynadığını göstermektedir .

[38]

P. aeruginosa insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde yaygın bir fırsatçı patojendir. Bu bakteri, özellikle bağışıklığı baskılanmış veya mekanik ventilasyon uygulanan kişilerde hastane kaynaklı enfeksiyonlarda solunum yolları nı kolonize edebilir.39

Çoğu yüzeyde büyüdüğü için bu P. aeruginosa , yerleşik kateterler de dahil olmak üzere tıbbi ekipmanı kolonize edebilir ve hastanelerde ve kliniklerde çapraz enfeksiyonlara neden olabilir. Hem hücre ile ilişkili hem de hücre dışı ürünler olan birkaçP. aeruginosa virülans faktörünün, proinflamatuarın güçlü indükleyicileri olduğu gösterilmiştir.

Machine Translated by Google

İ nflamasyon sı rası nda esas olarak PMN'ler ve lökositler tarafı ndan üretilen büyük bir sitokin grubu olan interlökinler gibi aracı lar. Özellikle, interlökin-8 (IL-8) aşı rı ekspresyonunun, nötrofil alı mı yoluyla korneada ülser oluşumunu indüklediğ i gösterilmiştir.40 İ nterlökin-8, sı klı kla iltihaplanma ile ilişkilidir. Nötrofil kemotaktik faktör olarak da bilinen IL-8'in iki temel işlevi vardı r. Başta nötrofiller olmak üzere hedef hücrelerde ve aynı zamanda diğ er granülositlerde che motaksisini indükleyerek onları n enfeksiyon bölgesine doğ ru göçetmesine neden olur ve ayrı ca geldiklerinde fagositozu indükler.41 Kemotaksis, bakterilerin ve diğ er hücrelerin bir nesneye doğ ru hareket ettiğ i bir süreçtir. çevrelerindeki bazı kimyasallar. Bu, bakterilerin yiyecek bulmak veya zararlı bir kaynaktan uzaklaşmak için ilerlemeleri için son derece önemlidir.

P. aeruginosa kaynaklı akciğ er enfeksiyonları na katkı da bulunmak için, esas olarak artan IL-8 seviyelerine bağ lı olarak, yoğ un nötrofil birikimi arası nda bir ilişki bulunmuştur .[42]

DMSO'nun bir anti-inflamatuar ve serbest radikal süpürücü olarak 43 rolü, P. aeruginosa bakteriyel süpernatanı tarafı ndan indüklenen IL-8 aracı lı nötrofil alı mı nı n olası inhibisyonunda araştı rı ldı .44 Test , in vitro IL-8 inhibisyonu sorusunu içeriyordu. insan bronş epitel hücrelerinde P. aeruginosa tarafı ndan indüklenir . Bu hücreler , mevcut RNA ve protein konsantrasyonları ile ölçüldüğ ü üzere DMSO'ya %1 maruziyet ile bloke edilen bir süreçolan P. aeruginosa tarafı ndan indüklenen IL-8 üretir .
Bu bulgular, DMSO'nun köpek trakeası nda P. aeruginosa tarafı ndan indüklenen nötrofillerin alı mı nı ve IL-8 üretimini önleyip önlemediğ ini incelemek için genişletildi . DMSO'nun, P. aeruginosa tarafı ndan indüklenen köpek solunum yolu epitel hücrelerinde IL-8 üretimini engelleyebildiğ i görüldü . DMSO'nun bu inhibitör etkisinin mekanizması bilinmemekle birlikte, hava yolu epitel hücrelerinin inflamasyona maruz kaldı ktan sonra oksijen radikalleri ve hidroksil radikalleri oluşturabildiğ i gösterildiğ inden, anti-inflamatuar etkileri ve işe alı nan nötrofillerin hidroksil radikal süpürücü aktivitesi nedeniyle olabilir. IL-8.44 gibi önemli aracı lar

Hava yolu epitel hücreleri üzerindeki etkilerinin yanı sı ra, bakteriyel toksinlerden reaktif oksijen türlerinin üretilmesi de bağ ı rsak iltihabı nı n patofizyolojisine katkı da bulunur. Clostridium difficile tarafı ndan üretilen toksin A'nı n enterotoksik etkilerinin durumu budur .

C. difficile , sağ lı klı yenidoğ anları n %80'inde ve insanları n çoğ unda normal bağ ı rsak florası nda bulunan, yavaş büyüyen, spor oluşturan bir anaerobdur . Diğ er rakip bakterileri bağ ı rsaktan yok edebilen, normal mikrobiyomu bozabilen ve kolit ve ishale yol açabilen antibiyotik tedavisinin ardı ndan yı kı cı güçağ ğ a ç kar.46

Antibiyotik tedavisi ve C. difficile tarafı ndan proliferasyonun ardı ndan , A ve B olarak adlandı rı lan iki güçlü entero toksin C. difficile tarafı ndan salı nı r ve akut inflamatuar reaksiyona ve kalı n bağ ı rsaktaki lamina propriani n mukozal hücrelerinde hasara neden olur.46 Bu toksinler, C. difficile enfeksiyonundan kaynaklanan enterokolit ve ishalden sorumludur.46 Serbest bı rakı lmaları ndan sonra, toksin A veya B veya her ikisi, iştahsı zlı k, yorgunluk, saldı rganlı k ile karakterize psödomembranöz kolitin geliştiğ i hedef hücrelerin sitozolüne girebilir. kokulu ishal, ateş ve karı n ağ rı sı . Ağ ı r vakalarda toksik megakolon gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir.

Machine Translated by Google

Erişkinlerde bağırsak C. difficile enfeksiyonu, oral vankomisin ile veya tercihen 2 hafta boyunca günde üçkez 500 mg oral metronidazol ile tedavi edilebilir.47 Bununla birlikte, her iki ilacın da yan etkileri vardır ve özellikle metronidazol ek neden olabilir. psödomembranöz kolit, kurdeşen ve yüz, dudaklar ve boğazda şişme.48
Pediatrik C. difficile enfeksiyonu artıyor gibi görünmektedir ve bazı vakalar yaşamı tehdit edici olabilir.49 C. difficile için daha etkili ve daha güvenli tedavi arayışı bu nedenle tıbbi bir öncelik haline gelmiştir.50

C. difficile ile enfeksiyon, sağlık bakım maliyetleri açısından da sosyoekonomik bir sorun teşkil etmektedir. C. difficile ile ilişkili hastalık vakalarının tahmini sayısı, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 250.000'i aşıyor ve toplam ek sağlık bakım maliyetleri yılda 1 milyar dolara yaklaşıyor.51

C. difficile'ye alternatif terapi arayışı, Qiu ve ark.52'nin , hem hayvan modellerinde hem de insanlarda idiyopatik inflamatuar bağırsak hastalığında deneysel kolitin patooluşumunda yer alan reaktif oksijen metabolitleri üzerindeki DMSO etkisini test etmesine yol açtı .53 Reaktif oksijen metabolitleri, esas olarak, C. difficile tarafından hedeflenen dokulardaki proteinlere ve lipitlere verilen hasara aracılık ediyor gibi görünen serbest radikallerdir .[52]
Bu serbest radikaller, C. difficle tarafından üretilen toksin A üretiminde yer alabilen süperoksit, hidroksil iyonu ve hipokloriti içerir. 52 Sıçan laparotomiye tabi tutuldu ve her animada iki kapalı ileal ans oluşturuldu. Her hayvana intraluminal enjeksiyon yoluyla beş mikrolitre toksin A uygulandı. Toksin A uygulamasından yedi gün önce, sıçanlar %0.1-%5 DMSO veya kontrol tamponu ile tedavi edildi. DMSO tedavisinin sonuçları Şekil 5.1'de özetlenmiştir.

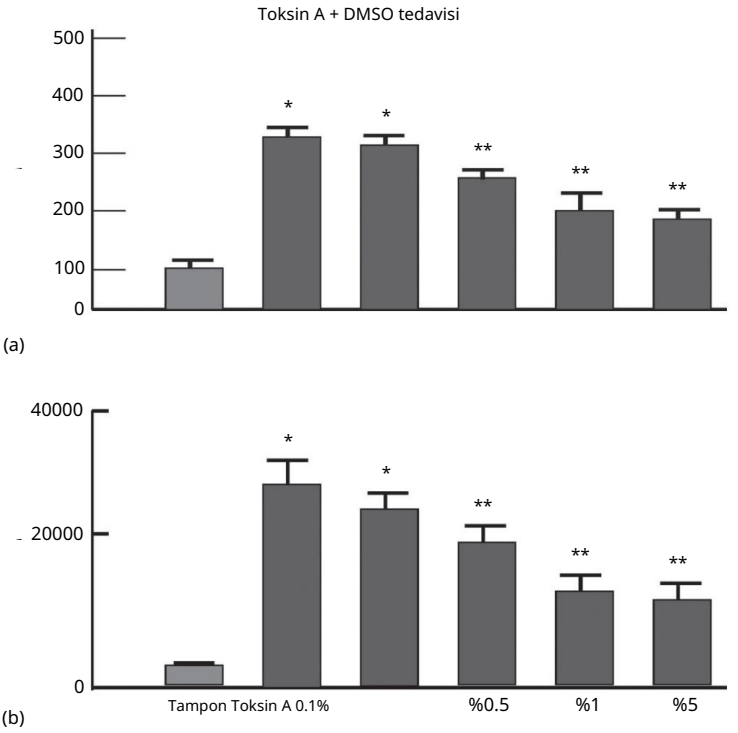
DMSO tedavisinin sonuçları ve toksin A'nın kısmi inhibisyonu, hidroksil ve süperoksit radikallerinin, toksin A'nın neden olduğu akut enterit iltihabının ve sıçan ileumundaki mikrovasküler hasarın etkilerine katkıda bulunduğu varsayımını desteklemektedir.52 Toksin A'nın DMSO tarafından yalnızca kısmi inhibisyonunun görüldüğü bulgusu (Şekil 5.1), prostaglandinler ve lökotrienler gibi diğer aracıların da toksin A hasarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.54

Bu bulgular, aktive edilmiş nötrofiller ve monositler tarafından üretilen iltihabı nötralize edebilen azaltılmış antioksidan molekül seviyeleri ile de karakterize edildiğinden, insanlarda ülseratif kolit ve Crohn hastalığını n tedavisinde faydalı olabilir. Bu varsayımı destekleyen veriler, Crohn hastalarının iltihaplı mukozasında oksidan hasarı gösterdiği rapor edilmiştir, ancak kolon mukozasında iyileşme olan daha önce Crohn hastalığı olan hastalarda değildir.53

VİRAL VE FUNGAL PATOLOJİDE DMSO

DMSO'nun ilk antiviral kullanımlarından biri, insanlarda oral herpes simpleksinin tedavisine yönelik bir formülasyondu. Herpes simpleks, vücuda giren ve kabarcıklar, kaşıntı ve ağrı oluşturan ve daha sonra iyileşerek kaybolan bir herpes simpleks virüsünün (HSV) neden olduğu bir enfeksiyondur. İki tür herpes virüsü vardır: HSV-1 ve HSV-2.
Her iki tip de ağızda ve cinsel organlarda lezyonlara neden olabilir, ancak HSV-1 ağızdaki uçuklarda daha baskındır. Genital herpes cinsel organları, kalçaları veya anal bölgeyi etkiler.55 Genital herpes cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Diğer herpes enfeksiyonları gözleri, cildi veya vücudun diğer kısımlarını etkileyebilir. Bir enfeksiyon meydana geldiğinde, virüs

Machine Translated by Google



ŞEKİL 5.1 Sıçan kaynaklı kolitte toksin maruziyetinden 7 gün önce oral olarak verilen doza bağlı DMSO tedavisi ile toksin A'nın inhibisyonu. DMSO'nun etkin yanıtı %0.1 ile %5 arası ndaki konsantrasyonlarda görülür. Anahtar: Sonuçlar, 8 döngü/grup ortalama ± SE olarak ifade edilir. (a) Sıvı kaynaklı toksin A salgılanması. (b) Mannitole karşı mukozal geçirgenlik. *p 0.05 DMSO'ya karşı tampon kontrolü; **p 0,01 DMSO'ya karşı tek başına toksin A. (Qiu, B. ve diğerleri, Am. J. Physiol., 276(2 Pt 1), G485, 1999'dan uyarlanmıştır.)

sinir hücrelerine yayılır ve bir kişinin hayatının geri kalanında vücutta kalır. Zaman zaman geri gelebilir ve semptomlara veya alevlenmelere neden olabilir.

Ağrıyı hafifletmek ve iyileşmek için birçok antiviral preparat tanıtıldı. DMSO dahil olmak üzere bazıları diğerlerinden daha iyi oral uçuk

Herpes için daha iyi antiviral preparasyonlardan biri, DMSO ile birleştirilmiş çeşitli konsantrasyonlarda %5 idoksuridin çözeltisinden oluşan bir formülasyondur. 16 hastanın herpetik lezyonlarına küçük bir miktar idoksuridin-DMSO solüsyonu boyandı ve lezyonların ilerlemesinin detayları bir gözlemci tarafından çift kör olarak günlük olarak kaydedildi.58

İdoksuridin-DMSO alan grupta lezyonun tutuklanması na kadar geçen süre 1.2 gün, sadece DMSO verilen grupta 2.45 gündü. Bu nedenle, tek başına DMSO'nun aksine idoksuridin-DMSO çözeltisi kullanıldığında sinerjik bir etki var gibi görünüyordu. Her iki ilaçda hiçtedavi görmemekten daha etkiliydi.58 Bu çalışma, Spruance ve ark.59 tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre birçok kez tekrarlandı.

herpes labialis lezyonlarında iyileşmenin önemli ölçüde hızlandığını gösteren

Machine Translated by Google

301 bağışıklığı yeterli hasta, %15 idoksuridin-%80 DMSO çözeltisinden oluşan bir çözelti ile tedavi edildi. İdoksuridin-DMSO hazırlığı, Kanada ve Avrupa'da herpes zoster için onaylanmıştır.60

Herpes simpleks enfeksiyonunun tedavisi için test edilen bir başka antiviral ajan, polietilen glikol (Acy-PEG) içinde topikal olarak uygulanan asiklovirdir. Bu Acy-PEG merhem preparasyonu ile eksize edilmiş insan ve kobay derisinde asiklovir-DMSO merhem ile bir karşılaştırma yapılmıştır.61 Bu çalışmanın sonuçları, Acy PEG formülasyonunun insan derisine çok yavaş nüfuz ettiğini göstermiştir.61 Bu sonuç asiklovir-DMSO merhem kullanılarak yapılan hazırlık önemli ölçüde daha etkiliydi. Bu çalışmanın daha tutarlı bir yorumu, DMSO'nun tek başına asiklovir merheminin yalnızca sınırlı terapötik faydaya sahip olduğu bulunduğundan, kendi başına antiviral aktivite uyguladığı dır.61 Aslında, İspanya'da yapılan başka bir bağımsız çalışmadan bu son sonucun doğrulanması vardır. .

Bu çalışma, DMSO'nun bu ajanların dokularına penetrasyonu artırmak için aktif antiviral ajanları membranlar boyunca taşıyabilen yararlı bir eksipiyan olarak kabul edilmesine rağmen, bulgular DMSO'nun kendi başına antiviral aktivite ifade edebildiğini göstermektedir.62 DMSO'nun etkisini analiz etmek için rekombinant HSV-1 ve Vero hücreleri.62 DMSO, virüs adsorpsiyonundan sonra uygulandığında Vero hücrelerinde HSV-1'deki üretken enfeksiyonu bloke edebildi. DMSO, inhibisyon eğrilerinin Hill sayılarını önerdiği gibi, pozitif işbirliği ile farklı bölgelerde hareket ederek HSV-1 üretiminde bu bloğa neden oluyor gibi görünmektedir.62 Sonuçlar, DMSO'nun HSV-1 viral DNA sentezini in vitro inhibe ettiğini, sta bloke ettiğini göstermiştir. serbest viryonun yeteneği ve olgunlaşması ve ayrıca bir dizi viral transkript seviyelerinin de azalması .62 Bu nedenle, bu çalışmadan DMSO'nun daha önce açıklanmayan inhibitör mekanizmalar yoluyla antiviral aktiviteye sahip olabileceği sonucuna varıldı .

Bu önemli bulgu, herpes enfeksiyonlarının ciddi hastalıklara nasıl ilerleyebileceği ile ilgili olarak düşünülmelidir. Herpes enfeksiyonlarının çoğu hafif olmakla birlikte, ölümcül ensefalite yol açabilir ve bu virüs, bildirilen tüm ensefalit vakalarının %20'sini oluşturur.63

Bildiğimiz kadarıyla, insan viral ensefalitinde DMSO'yu adjuvan veya birincil tedavi olarak kullanan hiçbir çalışma yoktur. Paradoksal olarak, asiklovirli DMSO, atlarda miyeloensefalopati ve ölüme neden olabilen at herpes virüsü tip 1 (EHV-1) enfeksiyonunun profilaksisi ve tedavisi için kullanılmıştır.64,65

DMSO, kuduz ve viral kaynaklı miyokardit gibi durumlar için diğer antiviral ajanlar için çözündürücü ve nüfuz edici bir taşıyıcı olarak kullanıldığından,66,67 ilaçgüvenliğinin açısından DMSO tarafından potansiyel antiviral aktivitenin yeniden değerlendirilmesi mantıklı ve haklıdır. piyasadaki antiviral ajanların çoğu, DMSO ile kombine edildiğinde dozları önemli ölçüde düşürerek önlenebilecek yan etkilere sahiptir.

DMSO, antifungal ilaçlar için deri yoluyla sıklıkla kullanılan bir solvent ve penetran taşıyıcıdır. Düşük sulu çözünürlüğe sahip antifungalleri çözmek için DMSO önerilir, ancak son zamanlarda DMSO, şu anda suda hazırlanan ilaçlar için dikkat çekmiştir.

Tüm onaylı mantar önleyicileri hazırlamak için DMSO'nun kullanılması, mevcut Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü kılavuzlarında listelenen ilaçhazırlama yöntemlerinin tutarlılığını artıracak ve mantar önleyici ajanların etkinliklerini bozacak şekilde çökelmesini önlemeye yardımcı olabilir.68

Machine Translated by Google

DMSO tek başına, trikofiton, epidermofiton ve mikrosporum dahil olmak üzere deri, saçve tırnak enfeksiyonlarına neden olan birçok mantarın türüne karşı, %1-10'luk doza bağlı konsantrasyonlarda etkililik göstermiştir.69 Trikofiton, atletlere neden olan bir deri enfeksiyonudur. tırnak, sakal, cilt ve kafa derisinin ayak, saçkıran, sporcu kaşıntısı ve benzeri dermatofit enfeksiyonları, epidermofiton ve mikrospor rum ise saç deri ve tırnakları etkiler.70

DMSO, çeşitli Candida türlerine karşı %2 konsantrasyonda in vitro olarak değerlendirildi ve test edilen tüm Candida izolatlarının büyümesini yavaşlattığı gözlemlendi.71

Son zamanlarda konsantrasyonlarda DMSO tarafından antifungal aktivite de gözlendi. Candida türleri de dahil olmak üzere altı maya türüne karşı %0,5 ila %1 arasında.72

DMSO'nun antifungal etkileri, bu hasta grubunda bulunan seboreik dermatit, mukozal ve kutanöz kandidiyazis, tinea pedis ve onikomikoz prevalansının daha yüksek olması nedeniyle özellikle geriatrik popülasyonda önemlidir.73
Dermatofitozlu ve maya enfeksiyonlu bu yaşlı kişilerin tedavisi, potansiyel ilaçetkileşimlerinden kaçınmak için hastanın ilaçlistesine ve topikal veya sistemik tedavinin endike olup olmadığına bağlı olmalıdır.73

REFERANSLAR

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. bu insan mikrobiyomu projesi. Doğa. 2007;449(7164):804-810.
2. Macfarlane G. Alexander Fleming: İnsan ve Efsane. Chatto ve Windus, Londra, İngiltere, 1984.
3. Zincir E, Florey HW, Adelaide MB, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, Sanders AG. Kemoterapötik bir ajan olarak penisilin. 1940. Clin Orthop Relat Arş. 1993;295:3–7.
4. Kerwat K, Kerwat M, Graf J, Wulf H. Antibiyotiklere ve çoklu dirençli patojenlere karşı direnç Anasthesiol Intensivmed Acil Med Ağrı Tedavisi 2010;45(4):242-243.
5. Kalan L, Wright GD. Antibiyotik adjuvanları: Çok bileşenli anti-enfektif stratejiler. Uzm. Rev Mol Med. 2011;13:e5.
6. Pankey GA, Sabath LD. Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde bakteriyostatik ve bakterisidal etki mekanizmalarının klinik önemi. Klinik Enfeksiyon Dis. 2004;38(6):864-870.
7. Jacob SW, Bischel M, Herschler RJ. Dimetil sülfoksit (DMSO): Yeni bir konsept farmakoterapi. Curr Ther Res Clin Exp. 1964;6:134-135.
8. Kligman AM. Dimetil sülfoksit, 2. JAMA. 1965;193:923-928.
9. Pottz GE, Rampey JH, Benjamin F. Dimetil sülfoksitin (DMSO) tıbbi açıdan önemli bir mikroorganizma grubunun antibiyotik duyarlılığı üzerindeki etkisi: Ön rapor. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):261–272.
10. Trotz-Williams LA, Mercer NJ, Walters JM, Maki AM, Johnson RP. Ontario, Kanada'da Shiga toksini üreten Escherichia coli O157:H7 salgını nda rol oynayan domuz eti. Can J Halk Sağlığı. 2012;103(5):e322–e326.
11. Dale JB, Fischetti VA, Carapetis JR ve diğerleri. A Grubu streptokok aşıları: Hızlandırılmış gelişim için bir yol açmak. Aşı. 2013;31(Ek 2):B216–B222.
12. Jarvis WR, Martone W. Hastane enfeksiyonlarında baskın patojenler. J Antimikrobiyal Kimya 1992;29:19–24.
13. Siemieniuk R, Gregson D, Gill J. HIV hastalarında invaziv pnömokok hastalığının devam eden yükü: Gözlemsel bir kohort çalışması. BMC Enfeksiyon Dis. 2011;11:314.

Machine Translated by Google

14. Jacewicz M, Keusch GT. Shigella ishali patogenezi. VIII. Shiga toksininin sitotoksik etkisinde bir trans konum adı mı için kanıt. J Infect Dis. 1983;148(5):844-854.
15. Yeşil GM, Kass EH. Alveolar makrofajın bakterilerin temizlenmesindeki rolü akciğerden. J Exp Med. 1964;119:167–175.
16. Nathan CF, Murray HW, Cohn ZA. Efektör hücre olarak makrofaj. N Engl J Med. 1980;303:622–626.

17. Coonrod JD, Yoneda K. Sıçanların alveolar astar materyalinde antibakteriyel faktör(ler)in tespiti ve kısmi karakterizasyonu. J Clin Invest. 1983;71:129–141.
18. Pesanti EL, Nugent KM. Antioksidanlar tarafından bakterilerin pulmoner klirensinin modülasyonu. Bağışıklığı enfekte et. 1985;48(1):57-61.
19. De Chatelet LR, Mullikin D, McCall CE. Çeşitli yöntemlerle süperoksit anyon üretimi fagosit türleri. J Infect Dis. 975;131:443–446.
20. Hoidal JR, Beall GD, Repine JE. İnsan alveolleri tarafından hidroksil radikali üretimi makrofajlar. Bağışıklığı enfekte et. 1979;26:1088-1092.
21. Czuprynski CJ, Henson PM, Campbell PA. Dimetil sülfoksitin insan ve fare nötrofillerinin ve mononükleer fagositlerin in vitro ve in vivo bakterisidal aktivitesi üzerindeki etkisi. Enflamasyon. 1984;8(2):181–191.

22. Brigham KL. Oksidan stres ve yetişkin solunum sıkıntısı sendromu. Eur Respir J Suppl. 1990;11:482s–484s.
23. Barling RWA, Selkon JB. Antibiyotiklerin beyin omurilik sıvısına ve beyin dokusuna nüfuz etmesi. J Antimicrob Chemother. 1978;4:203–227.
24. Iwen PC, Miller NG. Dimetil sülfoksit ile farelerin kan-beyin bariyeri boyunca ketokonazol penetrasyonunun arttırılması. Antimikrobiyal Ajanlar Chemother. 1986;30:617–618.
25. Broadwell RD, Salcman M, Kaplan RS. dimetil sülfoksitin morfolojik etkisi kan beyin bariyeri. Bilim. 1982;217:164–166.
26. Brayton CF. Dimetil sülfoksit (DMSO): Bir inceleme. Cornell Veterineri. 1986;76:61-90.
27. Green SL, Mayhew IG, Brown MP, Gronwall RR, Montieth G. Dimetil sülfoksit ön tedavisi olan ve olmayan kısraklarda beyin omurilik sıvısı ve serumunda trimetoprim ve sülfametoksazol konsantrasyonları. Can J Vet Res. 1990;54(2):215–222.
28. Delgado-Goñi T, Martí n-Sitjar J, Simões RV, Acosta M, Lope-Piedrafita S, Arús C. Beyin tümörleri için potansiyel bir kontrast maddesi olarak dimetil sülfoksit (DMSO). NMR Biomed. 2013;26(2):173–184.

29. Pryor WA, Squadrito GL. Peroksinitritin kimyası: Nitrik oksidin süperoksit ile reaksiyonundan bir ürün. J Physiol'um. 1995;268(5 Puan 1):L699–L722.
30. Zhu L, Gunn C, Beckman JS. Peroksinitritin bakterisidal aktivitesi. Kemer Biyokimyası Biyofiz. 1992;298(2):452–457.
31. Sachs G, Scott DR. Helicobacter pylori: Eradikasyon veya koruma. F1000 Med Temsilcisi 2012;4:7–10.
32. Freedberg AS, Baron LE. İnsan mide mukozasında spiroketlerin varlığı. J Dig Dis. 1940;7:443–445.
33. Berkow R (ed.). Merck Tanı ve Terapötik El Kitabı, 16. Baskı. Merck & Co. Inc., Rahway, NJ, 1992.
34. Warren JR, Marshall B. Aktif mide epiteli üzerinde tanımlanamayan kavisli basiller Kronik gastrit. Lancet. 1983;i:1273–1275.
35. Ahmed M. Helicobacter pylori'nin keşfinin 23 yılı: Tartışma bitti mi? Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005;4:17-19.
36. Nakajima S, Graham DY, Hattori T, Bamba T. Yetişkinlerde Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavisi için strateji. I. 2000 yılında önerilen test ve eradikasyon tedavisi için güncellenmiş endikasyonlar. Curr Pharm Des. Ekim 2000;6(15):1503–1514.
37. Ansorg R, von Recklinghausen G, Heintschel von Heinegg E. Helicobacter pylori'nin simetikon ve diğer antibiyotik olmayan ilaçlara duyarlılığı. J Antimicrob Chemother. 1996;37(1):45–52.

Machine Translated by Google

38. Salim A.Ş. Duodenal ülserasyon mekanizması nda Helicobacter pylori ve oksijen türevi serbest radikaller arası ndaki ilişki . Stajyer Med. 1993;32(5):359–364.
39. Venza I, Cucinotta M, Visalli M, De Grazia G, Oliva S, Teti D. Pseudomonas aerugi nosa , hem RelA hem de CCAAT/arttı rı cı -bağ layı cı alı mı yoluyla insan konjonktivası nda interlökin-8 (IL-8) gen ekspresyonunu indükler IL-8 pro moterine protein beta. J Biol Chem. 2009;284(7):4191-4199.
40. Xue LM, Willcox MD, Lloyd A, Wakefield D, Thakur A. Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu sı rası nda insan kornea epitel hücrelerinde IL-6 ve IL-8 ekspresyonunda IL-1p'nin düzenleyici rolü . Clin Exp Oftalmol. 2001;29:171-174.
41. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Nötrofil aktive edici peptit-1/interlökin-8, nötrofilleri aktive eden yeni bir sitokin. J Clin Invest. 1989;84:1045-1049.
42. Konig B, Vasil ML, Konig W. İ nsan monositlerinden interlökin-8 salı nı mı nda Pseudomonas aeruginosa kaynaklı hemolitik ve hemolitik olmayan fosfolipaz C'nin rolü . J Med Mikrobiyol. 1997;46:471-478.
43. Jacob SW, de la Torre JC. Kardiyak ve CNS hasarı nda dimetil sülfoksitin farmakolojisi. Pharmacol Rep. 2009;61(2):225–235.
[PubMed] 44. Massion PP, Linden A, Inoue H, Mathy M, Grattan KM, Nadel JA. Dimetil sülfoksit, hava yolları nda interlökin-8 aracı lı nötrofil alı mı nı azaltı r. J Physiol'um. Kası m 1996;271(5 Puan 1):L838–L843.
[PubMed] 45. Kyne L, Farrel RJ, Kelly CP. Clostridium difficile. Gastroenterol Kliniğ i Kuzey Am. 2001;30(3):753.
46. Lamont JT. Bakteriyel enterotoksinler nası l çalı şı r: İ n vivo çalı şmalardan içgörüler. Trans Am Clin Klimatol Doç 2002;113(42)::167.
47. Dineen SP, Bailey SH, Pham TH, Huerta S. Clostridium difficile enteritis: İ ki vaka raporu ve sistematik literatür taraması . Dünya J Gastrointest Cerrahisi. 2013;5(3):37–42.
48. Follmar KE, Condron SA, Turner II, Nathan JD, Ludwig KA. Metronida zole-refrakter Clostridium difficile enteritisin vankomisin ile tedavisi. Surg Infect (Larchmt). 2008;9:195–200.
49. Pant C, Deshpande A, Altaf MA, Minocha A, Sferra TJ. Çocuklarda Clostridium difficile enfeksiyonu: Kapsamlı bir derleme. Curr Med Res Opin. 2013;29(8):967-984.
50. Wilkins TD, Lyerly DM. Clostridium difficile testi: 20 yı l sonra hala zorlu. J Clin Mikrobiyol. 2003;41:531–534.
51. Kyne L, Hamel M, Polavaram R, Kelly C. Clostridium difficile'ye bağ lı hastane ishali ile ilişkili sağ lı k bakı m maliyetleri ve mortalite. Klinik Enfeksiyon Dis. 2002;34:346–353.
52. Qiu B, Pothoulakis C, Castagliuolo I, Nikulasson S, LaMont JT. Sı çanlarda Clostridium difficile toksin A kaynaklı enteritte reaktif oksijen metabolitlerinin katı lı mı . J Physiol'um. 1999;276(2 Puan 1):G485–G490.
53. McKenzie SJ, Baker M, Buffinton G, Doe W. İ nflamatuvar bağ ı rsak hastalı ğ ı sı rası nda epitel hücrelerinde oksidan kaynaklı hasarı n kanı tı . J Clin Invest. 1996;98:136–141.
54. Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, Weiss R, Giampaolo C, LaMont J. Tavşan ileumunda Clostridium difficile toksin A ve kolera toksininin karşı laştı rmalı çalı şması . Prosta glandinlerin ve lökotrienlerin rolü. Gastroenteroloji. 1987;92:1174-1180.
55. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Günther G, Bengner M, Franzen-Röhl E, Fohlman J, Bergström T, Aurelius E. İ mmünokompetan erişkinlerde merkezi sinir sisteminin akut viral enfeksiyonları : Tanı ve yönetim. İ laçlar. 2013;73(2):131–158.
56. Field HJ, Vere Hodge RA. Anti-herpesvirüs ilaçları nda son gelişmeler. Brit Med Bull. 2013;106:213–249.
57. Sehtman L. Çeşitli dermatolojik bozukluklarda dimetil sülfoksit tedavisi. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:395-402.

Machine Translated by Google

58. MacCallum FO, Juel-Jensen BE. Dimetil sülfoksit içinde idoksuridin ile tedavi edilen erkekte herpes simpleks virüsü cilt enfeksiyonu. Çift kör kontrollü çalışmanın sonuçları. Brit Med J. 1966;2(5517):805-807.
59. Spruance SL, Stewart JC, Freeman DJ, Brightman VJ, Cox JL, Wenerstrom G, McKeough MB, Rowe NH. Dimetil sülfoksitte topikal %15 idoksuridinin erken uygulanması, herpes simplex labialis'in seyrini kısaltır: Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışma. J Infect Dis. 1990;161(2):191–197.
60. Aliaga A, Armijo M, Camacho F, Castro A, Crosses M, Diaz JL, Fernandez JM, Iglesias L, Ledo A, Mascaro JM. Herpes zoster tedavisinde oral asiklovir ile karşılaştırıldığında dimetil sülfoksitte %40 idoksuridin topikal solüsyonu. Çift kör, çok merkezli bir klinik çalışma. Med Clin (Gemi). 1992;98(7):245–249.
61. Freeman DJ, Sheth NV, Spruance SL. Merhem içindeki topikal asiklovirin insan derisine nüfuz etmemesi. Antimikrobiyal Ajanlar Chemother. 1986;29(5):730-732.
62. Aguilar JS, Roy D, Ghazal P, Wagner EK. Dimetil sülfoksit, pozitif işbirliği i ile farklı aşamalarda etki eden in vitro herpes simpleks virüs-1 üretken enfeksiyonunu bloke eder. Mikro dizi analizinin uygulanması. BMC Enfeksiyon Dis. 24, 2002;2:9.
63. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Chien LT, Alford CA. Biyopsi ile kanıtlanmış herpes simpleks ensefalitinin adenin arabinosid tedavisi. Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü ortak antiviral çalışması. N Engl J Med. 1977;297:289–294.
64. Henninger RW, Reed SM, Saville WJ, Allen GP, Hass GF, Kohn CW, Sofaly C. Bir üniversite binicilik merkezinde at herpes virüsü-1'in neden olduğu nörolojik hastalık salgını. J Vet Intern Med. 2007;21(1):157–165.
65. Wong D, Scarratt WK. 12 yaşında bir Amerikan çeyrek atında at herpes miyeloensefalopatisi. Vet Clin North Am Equine Pract. 2006;22(1):177–191.
66. Ramya R, Mohana Subramanian B, Sivakumar V, Senthilkumar RL, Sambasiva Rao KR, Srinivasan VA. Böcek hücresi bazlı kuduz virüsü gli koproteininin ekspresyonu ve çözünürlüğü ve farelerde immünojenisitesinin ve koruyucu etkinliğinin değerlendirilmesi. Clin Aşı İmmünol. Ekim 2011;18(10):1673–1679.
67. Yun SH, Lee WG, Kim YC, Ju ES, Lim BK, Choi JO, Kim DK, Jeon ES. Deneysel murin miyokarditinde coxsackievirus B3 3C proteaz inhibitörünün antiviral aktivitesi. J Infect Dis. 1 Şubat 2012;205(3):491–497.
68. Fothergill AW, Sanders C, Wiederhold NP. Dimetil sülfoksit veya suda çözündüğünde flukonazol ve flusitozinin MIC'lerinin karşılaştırılması. J Clin Mikrobiyol. 2013;51(6):1955–1957.
69. Randhawa MA, Randhawa MA. Dimetil sülfoksitin (DMSO) dermatofitlerin büyümesi üzerindeki etkisi. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2006;47(4):313–318.
70. Fernández-Torres B, Carrillo AJ, Martín E, Del Palacio A, Moore MK, Valverde A, Serrano M, Guarro J. 508 dermatofit suşuna karşı 10 antifungal ilacın in vitro aktiviteleri. Antimikrobiyal Ajanlar Chemother. 2001;45:2524–2528.
71. Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, Díaz-Guerra TM, Mellado E. Yarı otomatik bir metodoloji için antifungal duyarlılık değişkenlerinin standardizasyonu. J Clin Mikrobiyol. 2001;39(7):2513–2517.
72. Hazen KC. DMSO'nun duyarlılık testi sırasında antifungal aktivite üzerindeki etkisi tüp bebek. Microbiol Infect Dis. 2013;75(1):60–63.
73. Loo DS. Yaşlılarda deri mantar enfeksiyonları. Dermatol Kliniği. 2004;22(1):33–50.

Machine Translated by Google

Klinik 6'da DMSO Mikrobiyoloji

BAKTERİ LER ANTİ Bİ YOTİ K Dİ RENCİ NASIL ELDE EDER?

Bakterilerin antibiyotik direnci, mikroorganizmaları n bir veya daha fazla antibiyotiğ in öldürücü etkilerine dayanma kabiliyetini ifade eder. Birden fazla antibiyotiğ e dirençli bakteriler, çoklu ilaca dirençli olarak kabul edilir ve daha çok halk dilinde süper böcekler olarak adlandı rı lı r.

İ laca dirençli bakteriler, sağ lı ğ a ve hayatta kalmaya yönelik en ciddi ve büyüyen tehditlerden birini teşkil etmekte ve çağ daş tı bbı n küresel bir endişesi olmaya devam etmektedir. Antibiyotiğ e dirençli enfeksiyonlar tedaviyi zorlaştı rı r, morbidite ve mortaliteyi artı rı r.

Bu enfeksiyonları n birinci basamak antibiyotiklerle tedavi edilmesi zordur ve genellikle daha uzun süreli hastalı kları , daha fazla doktor ziyaretini veya daha uzun hastanede kalı ş sürelerini ve daha pahalı ve daha az güvenli ilaçlara duyulan ihtiyacı destekleyen ikinci basamak tedavilerle sonuçlanı r. Bazı dirençli enfeksiyonlar ölüme neden olabilir.

Antibiyotiğ e dirençli mikroorganizmaları n ortaya ç kması ndaki ilk adı m, bir bakterideki genetik değ işimdir. Bunun iki yolu vardı r. İ lk yol, bakterinin DNA'sı nı n spontan mutasyonudur. Birçok antibiyotik, temel bir bakteri proteinini etkisiz hale getirerek bakterileri öldürür, ancak mikrop ya antibiyotiğ in proteine bağ lanması nı önleyen bir mutasyon geliştirebilir ya da bu proteinin üretimini artı rabilir. Son olarak, bakteri hedeflenen proteini hücre gövdesinden atabilir. Bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmesinin ikinci yolu, dirençli bir bakteriden nesline bağ ı şı klı ğ ı n aktarı lması ve böylece sonraki nesil mikropları n hayatta kalması nı sağ lamaktı r.

Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere bazı ülkelerde hastalar, uygunsuz veya etkisiz oldukları durumlarda bile doktorlardan antibiyotik beklemekte ve talep etmektedir. Mikroplar her zaman mutasyona uğ radı ğ ı ndan, bazı rastgele mutasyonlar sonunda ilaca karşı koruma sağ layacaktı r. İ nsanlar antibiyotiklerin faydaları ndan yararlanı rken, yanlı ş kullanı mları birçok ölümcül bakteride antibiyotik direncini arttı rı r.

Dirençli bakterileri öldürülebilmeleri için yeniden duyarlı hale getirmek, metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas, Clostridium difficile ve diğ er süper böceklere karşı aksi takdirde etkisiz antibiyotikleri desteklemek için kullanı labilecek antimikrobiyal adjuvanları aramanı n amacı dı r. hastane ve kurumlarda ölümcül bulaşı cı salgı nlara neden olabilen

Gelişmekte olan dünyada çoklu ilaca dirençli ve yaygı n olarak ilaca dirençli M. tuber culosis'in ortaya ç kması , mevcut tüberküloz (TB) yönetimi senaryosunda çok rahatsı z edicidir. TB her zaman küresel bir sorun olmuştur ve özellikle dünyanı n gelişmekte olan ülkelerinde görülme sı klı ğ ı artma eğ ilimindedir.

Machine Translated by Google

etkilenenlerin çoğunluğu yoksulluk içinde yaşıyor, ancak Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere sanayileşmiş ülkelerde de sorunlu.1

M. tuberculosis genellikle akciğerlere saldırır, ancak bu patojenler böbrek, omurga ve beyin gibi vücudun herhangi bir bölümünü istila edebilir.

Şu anda ABD Gıda ve İlaçDairesi tarafından onaylanmış 10 ilaçvar.
(FDA) TB tedavisi için. Antibiyotiğe dirençli patojenlerin ortaya çıkmasından önce, rifampisin, izoniazid, etambutol ve pirazinamid gibi güçlü ilaçlar, latent veya aktif TB tedavisinde birinci basamak anti-TB ajanları olarak etkiliydi. Aktif TB hastalarının çoğunluğu başlangıçta izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve eth ambutol ile 8 hafta süreyle tedavi edilebilir ve bu rejimi gerekirse izoniazid ve rifampisin ile 18 haftalık tedavi takip edebilir.2

Çoklu ilaca dirençli TB, en etkili iki birinci basamak ilaca, izoniazid ve rifampisine karşı dirençle tanımlanır.3 Bakteriler ikinci sıra antibiyotiklere dirençli olduğunda, bunlara aşırı dirençli denir. Son zamanlarda, mevcut tüm antibiyotiklere dirençli olan M. tuberculosis suşları tanımlanmıştır. Bu, antibiyotik direncinin başlıca sorunlarının temsilcisidir ve bu suşlar dünya çapında hızla yayılmaya başlarsa ciddi endişe nedenidir.

Yeni çoklu ilaca dirençli TB vakalarının yaklaşık %3,3'ü hem izoniazid hem de rifampisine dirençlidir, bu nedenle başka ilaçkombinasyonları denenmelidir. Bununla birlikte, bu ilaç kombinasyonlarının çoğunu, TB'yi tam olarak tedavi etmede başarısız olur ve sonuçolarak, mevcut ilaçlara dirençli suşları öldürebilecek alternatif anti-TB ajanları ve daha iyi tolere edilen ve tedaviyi kısaltacak yeni ilaçlar için temel bir ihtiyaçvardır. rejimler.4

ÇOKLU İLAÇLARA DAYANIKLI TÜBERKÜLOZDA DMSO

Mikrobiyolojik farmakoterapötikler alanında çalışan araştırmacılar, ilaca dirençli bakteri türlerine karşı birinci basamak antibiyotik tedavilerini etkili hale getirmenin yollarını arıyorlar. Bu araştırmanın bir kısmı, çoklu ilaca dirençli bakteri suşlarında bile mevcut antibiyotiklerin daha etkili çalışmasına yardımcı olabilecek ek tedavi arayışındır.

Dimetil sülfoksitin (DMSO) çoklu ilaca dirençli TB'deki rolünü inceleyen ilk çalışmaların çoğunu, 1970'lerin ortalarında Rus ve Polonyalı bilim adamları tarafından yapıldı.
Bu çalışmaların bir özeti, DMSO'nun M. tuberculosis'e dirençli bakterilere karşı antibiyotiklere adjuvan olarak veya kendi başına kullanıldığında gözlemlenen bazı özellikleri detaylandırmaktadır.

Bir çalışmada, izoniazide dirençli TB bakterileri, iki gruba ayrılan kobaylara aşılandı: birinci gruba izoniazid tedavisi uygulandı ve ikinci gruba, tüberkül basili ile aşılamadan 2 hafta sonra oral tek doz DMSO ve izoniazid ile tedavi edildi. 5 Kontrol hayvanları 80 gün sonra bakteriyel aşılamadan öldüğünde, karaciğer, lenf düğümleri ve dalaklardan örnekler alındı ve kültürlendi ve mikroskobik olarak incelendi.5 DMSO ile tedavi edilen tüm kobaylar–

izoniazid 1 yıldan fazla hayatta kaldı. DMSO ile tedavi edilmeyen hayvanlar, toplanan organlarda tüberkül basili verdi ve izoniazid tedavisine tamamen dirençli göründü.5
Bu bulgular, DMSO tarafından izoniazid duyarlılığına dönüşün, izoniazide dirençli bir tuber cle basil suşu ile enfekte olmuş deney hayvanlarının tedavisine izin verdiğini gösterdi ve bu ilaç kombinasyonunun insan antibiyotiğe dirençli TB'de klinik olarak yararlı olabileceğini düşündürdü.

Machine Translated by Google

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan daha sonraki bir çalışma, akciğer tüberkülozu olan hastalardan izoniazid ve rifampisine dirençli tüberkül basilini izole ederek kobay deneylerini in vitro olarak tekrarladı. rifampisin. Kültürlere %5 DMSO maruziyeti, izoniazide dirençli 19/61 suşun duyarlılığa geri dönmesiyle sonuçlandı ve rifampisine dirençli 19 suşun tümü de DMSO'ya maruz kaldıktan sonra duyarlılığa geri döndü.6

Veriler, DMSO ile rifampisin duyarlılığının tamamen tersine çevrildiğini ve ayrıca bazı izoniazide dirençli tüberkül basil suşlarının tersine çevrilmesinin, bu antibiyotiklerin DMSO ile kombine edildiği bir klinik çalışma için destek gösterdiğini gösterdi.

DMSO'nun ayrıca, bu antibiyotik tarafından herhangi bir güçkaybı olmaksızın 8 aya kadar olan süreler boyunca rifampisini stabilize ettiği rapor edilmiştir.7

Birçok ilacın raf ömrünü koruması nın yanısıra, DMSO'nun yaygın bir kullanımı, antibiyotiğe dirençli patojenler için kullanılanlar da dahil olmak üzere birçok antibiyotik için güvenli ve çok yönlü bir çözücü olarak hareket etme yeteneğidir.8 DMSO'nun etkili olduğu veya çözücü olarak kullanıldığında sinerjik olarak güçlendirici antibiyotik aktivitesi.

Bu bulgular, antibiyotiğe dirençli terapi ile ilgilenen araştırmacılar arasında büyük ilgi yarattı ve DMSO'nun çeşitli dirençli bakteri suşlarını tedavi etmek için kullanılan kemoterapötik bileşiklere duyarlılığı geri kazanma yeteneğini daha fazla inceleme girişiminde kısa sürede raporlar ortaya çıktı.

Rifampisin, izoniazid, streptomisin, paraminosalisilik asit, tiyoasetozon, etambutol ve prothionamide dirençli M. tuberculosis suşları, bu ilaçları içeren kültürlerde DMSO ile birlikte %1 konsantrasyonda veya su ile büyütüldü.9 Duyarlılık testleri uygulandı ve etambutol, streptomisin ve tiyoasetozon sadece DMSO ile tedavi edilen kültürlerde gözlendi.9 Ayrıca, izoniazide dirençli birçok M. tuberculosis suşu ve rifampisine dirençli tüm suşlar, DMSO ile kombine edildiğinde bu ilaçlara duyarlı hale geldi.9

Ribozomal alt birim 30S, streptomisinin bir etki bölgesi ve ayrıca belirli Escherichia coli suşları ve diğer bakteriler için bir direnç bölgesi olarak kabul edilir. Bu mutant mikroplar, ilacın etkisine direnç kazandıran bir streptomisine karşı geçirimsizlik gösterirler.10 Kültürlerde E. coli'nin streptomisine karşı direncinin üstesinden gelmek için DMSO kullanımı, bu patojenlerin geçirgenliklerini azalttığını ve streptomisin alımlarını artırdığını, böylece bir öldürme etkisine izin verdiğini göstermiştir. antiobiyotik tarafından.11 Gelişmiş streptomisin alımına göre DMSO'nun E. coli hücre zarı üzerindeki etkisi yalnızca tahmin edilebilir.

Mycobacterium avium–Mycobacterium intracellulare'nin ilaca dirençli izolatları tek başına ve %2.5 DMSO ile kombinasyon halinde tek ilaçvarlığında in vitro olarak izole edildi ve kültürlendi.12 Bakteriyel izolatlar, tüberküloz tedavisi için kullanılan rifampisin, streptomisin, etambutol ve izoniazid dahil olmak üzere birinci basamak antibiyotiklere maruz bırakıldı ve hepsi, bakteri türüne bağlı olarak değişen bir öldürme gücü derecesi gösterdi, ancak her antibiyotiğe DMSO eklenmesiyle, engelleyici bakteri üremesinde %26-30'luk bir artış gözlendi.12

Destrüktif pulmoner TB'li 32 hasta, inhalasyon yoluyla %10 ve %25 DMSO solüsyonlarında strep tomisin ve penisilin ile tedavi edildi. Hastaların 14'ünde M. tuberculosis atılımının olmadığı görüldü.
Çoğu hasta, belirtilerinde bir azalma da dahil olmak üzere iyileşme gösterdi.

Machine Translated by Google

nonspesifik endobronşit, perifokal infiltrasyonda azalma ve akciğer dokusunun yıkım boyutlarında azalma.12a

DMSO'nun ilaca dirençli patojenlere karşı antibiyotik duyarlılığını artırma yeteneğini gösteren bu erken çalışmalar, kısmen, antibiyotiklerin ve antimikrobiyal ajanların öldürme gücünü artırabilen bir bileşik olarak tanımlanan adjuvan kavramını ortaya çıkardı; bu, kendi başlarına bakteriyel büyümeyi in vitro inhibe etmekte başarısız oldu. veya in vivo.

Artık penisilin gibi sihirli mermiler büyülerini büyüyen bir süper böcek listesinde yaratmayacak; şimdi, mikroplarla savaşmaya yardımcı olabilecek yardımcı maddeler bulmak ve birinci basamak antibiyotiklerin artık işe yaramayacağı günü ertelemek gerekiyordu.

Süper böcekler, antibiyotik ilaçetkisini atlatmak ve zayıflatmak için evrimleşmek için ustaca yollar tasarladılar. Bunlardan ilki, zar geçirgenliklerini artırarak antibiyotiğin hücre içinde toksik düzeylerde birikmesini önlemektir. İkinci yol, ilacın etkisini azaltmak için özel enzimler kullanarak ilacı daha az toksik hale getirmek, üçüncü yol antibiyotiği etkisiz hale getirmek ve son yol ise ilacın hedef almadığı metabolik bir yolu izlemektir.13

Antibiyotik monoterapisinde süper böcekler tarafından kullanılan bu nötralize edici teknikleri aşmak için bir strateji, iki ila dört farklı antibiyotiği pompalı tüfek yaklaşımında birleştirmektir. Bununla birlikte, çoklu ilaçuygulaması nın yarattığı dezavantaj, ciddi yan etkiler ve daha çok ilaca dirençli bakteri üretmenin gerçek olasılığı, terapötik bir kabus. Antibiyotiklere adjuvanlar, bakteri zarını hedef alabiliyorsa, patojenler için daha toksik olabiliyorsa veya antibiyotikler tarafından hedef alınabilecek bakteriyel yolları izleyebiliyorsa daha yararlı olabilir. DMSO ve benzer ajanların, özellikle ilaca dirençli TB'de klinik olarak yararlı olabileceği yer burasıdır.

Küresel olarak tahminen 8,7 milyon kişi TB nedeniyle hastalandı ve 1,4 milyon kişi öldü 2011 yılında bu hastalıktan

TB, tek bir enfeksiyöz ajan nedeniyle dünya çapındaki en büyük katil olarak HIV/AIDS'ten sonra ikinci sıradadır.

Böylece, her yıl yaklaşık 9 milyon yeni vakayla verem, gezegendeki en korkulan hastalıklardan biri olmaya devam ediyor. Gezegenin çeşitli bölgelerinde görülme sıklığındaki azalmaya rağmen, TB dünya çapında öneme sahip bir salgın olmaya devam ediyor. Daha iyi rejimler geliştirmeye, tedaviyi kısaltmaya ve hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli hastalığı etkili bir şekilde yönetmek için acil bir ihtiyaçvardır.

TB insandan insana hava yoluyla bulaşır. Akciğer tüberkülozu olan kişiler öksürdüklerinde, hapşırdıklarında veya tükürdüklerinde tüberküloz mikroplarını havaya iterler. Bir kişinin enfekte olması için bu mikroplardan sadece birkaçını soluması gerekir.

Bir kişi aktif tüberküloz geliştirdiğinde, öksürük, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, göğüs ağrıları ve halsizlik gibi semptomlar aylarca hafif olabilir.
TB'nin bu hafif başlangıcı, bakım aramada gecikmelere yol açabilir ve Mycobacterium'un başkalarına bulaşmasına neden olabilir.

TB geliştiren kişilerin bir yıl boyunca yakın temas yoluyla bir düzine kişiye bulaştırabileceği tahmin edilmektedir. Uygun ve acil tedavi olmadan, tüberkülozlu kişilerin üçte ikisi ölecektir.

Çoklu ilaca dirençli TB, en güçlü, birinci basamak ve standart anti-TB ilaçları olan izoniazid ve rifampisine yanıt vermeyen mikobakterilerin neden olduğu bir TB türüdür. Bakteriler birinci basamak antibiyotiklere yanıt vermediğinde ikinci basamak antibiyotikler kullanılmalıdır.

Machine Translated by Google

İ laca dirençli TB ne kadar kötüleşebilirse, daha da kötü bir sonuç daha şiddetli ilaç direncinin gelişmesidir. Antibiyotiklere karşı bu şiddetli direnç en etkili ikinci basamak anti-TB ilaçları da dahil olmak üzere, mevcut daha az ilaca yanı t veren bir çok ilaca dirençli TB türü olan yaygı n ilaca dirençli TB'ye yol açabilir.

Çoklu ilaca dirençli M. tuberculosis ve geniş ölçüde ilaca dirençli TB, görünürde bir çözümü olmayan küresel sağ lı ğ a yönelik en ciddi sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir.14

Jagannath ve meslektaşları tarafı ndan, çeşitli dozlarda DMSO ve etambutol kombinasyonu kullanı larak, çoklu ilaca dirençli M. tuberculosis suşları nı n üstesinden gelmek için hücre zarı geçirgenliğ ini değ iştirmeye yönelik bir strateji keşfedildi . etambutol gibi bir membran deterjanı ile birleştirmek, minimumun altı ndaki inhibitör konsantrasyonlarda anti-tüberküloz ilaçları n verilmesini artı racaktı r.15

M. tuberculosis basili, Gram pozitif bakteriler arası nda benzersiz bir özellik olan mikolik asitler içeren, lipidden zengin, alı şı lmadı k bir dı ş tabaka içerir. M. tuberculosis'teki bu güçlü lipid aç sı ndan zengin tabaka , hücre duvarı nı n sentezi, muhtemelen hücre duvarı mikolik asidine müdahale eden izoniazid ve etambutol gibi birkaçetkili antibiyotiğ in hedefi haline gelmesine rağ men, antibiyotiklerin nüfuz etmesi için zorlu bir engel teşkil eder. üretme.

Jagannath ve meslektaşları tarafı ndan yapı lan çalı şmada15, rifampisin ve etambutol'e dirençli üççoklu ilaca dirençli M. tuberculosis suşu, broth içinde süspanse edildi ve etambutol ve %2-5 DMSO ile 3-5 gün süreyle inkübe edildi. Basiller daha sonra etambutol-DMSO izlerini çı karmak için yı kandı ve izoniazid, streptomi cin ve rifampisine maruz bı rakı ldı . DMSO ile etambutol kombinasyonunun, M. tuberculosis suşları nı n rifampisin inhibisyonunda 16-64 kat, streptomisin için 16-33 kat ve izoniazide duyarlı lı kta 4-16 kat artı ş ile sonuçlandı ğ ı bulunmuştur.15

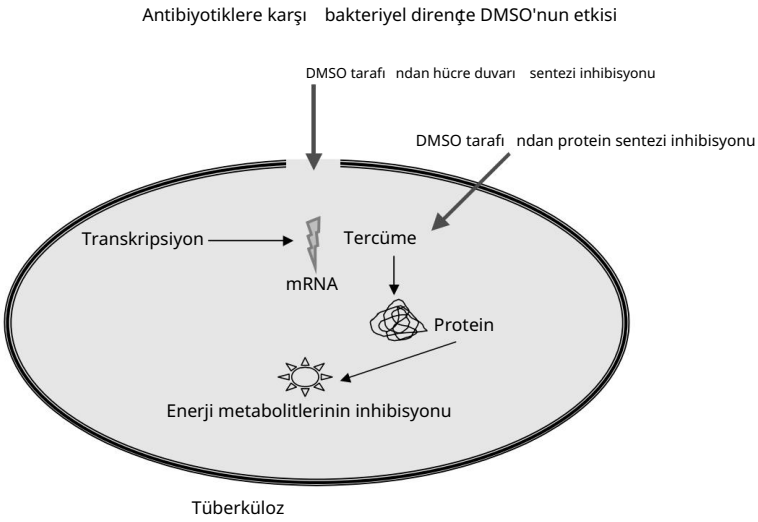
Ayrı ca, DMSO veya streptomisin kendi başları na, tedavi edilmeyen kontrollerle karşı laştı rı ldı ğ ı nda M. tuberculosis'te önemli bir inhibisyon göstermedi , ancak DMSO-streptomisin kombinasyonu, 7 günlük inkübasyondan sonra kültürlenmiş basilleri tamamen ortadan kaldı rdı .15 Bu çalı şma, DMSO'nun etkisinin, etambutolün etkisi, M. tuberculosis çoklu ilaca dirençli suşlarda hücre duvarı biyosentezini geciktirme veya zarar verme üzerinde önemli bir etkiye sahipti ve rifampisin, izoniazid ve streptomisinin antibiyotik iletimini artı rmak için basilin hücre duvarı geçirgenliğ ini değ iştirmiş olabilir (Şekil 6.1).

Bu deney, klinik etkilerine rağ men in vivo olarak tekrarlanmamı ştı r .
ilaca dirençli tüberkülozda.

DMSO'nun çoklu ilaca dirençli M. tuberculosis basilini antibiyotik tedavisine daha duyarlı hale getirmek için adjuvan etkisi kadar keşfedilmemiş bir başka olası lı k, DMSO'nun E. coli gibi mikroorganizmalarda enerji metabolizması ile bağ lantı lı içzar protein sentezi üzerindeki etkisidir. 17 Tüm hücreler bir hücre zarı ile bağ lı dı r, ancak tüm hücrelerin zarları oldukça benzer olması na rağ men, bakterilerinkiler ökaryotik hücrelerden farklı dı r.

Bakteriyel hücre zarı farklı lı kları , antimikrobiyal ajanları n seçici etkisine izin verir. DMSO'nun enerji metabolizması ndan sorumlu bakteriyel proteinler üzerindeki bu az çalı şı lmı ş etkisi, DMSO'yu bakteriyel bir antimetabolit olarak sı nı flandı rı r. Bakteriyel antimetabolitler iki şekilde işlev görür: (1) bakteriyel

Machine Translated by Google



ŞEKİL 6.1 İn vitro çalışmalara dayalı olarak, bir antibiyotik adjuvanı olarak kullanıldığında DMSO tarafından çoklu ilaca dirençli M. tuberculosis'in potansiyel inhibisyonu.15,17,19–21 DMSO, hücre duvarı biyosentezini geciktirmek veya zarar vermek için hareket edebilir, böylece daha yüksek konsantrasyonda M. tuberculosis sağlar. Bakteriyel hücre büyümesi ve fonksiyonu için gerekli enerji metabolitlerinin üretimini etkileyen mRNA transkripsiyonunu ve protein sentezi translasyonunu değiştirebilen bir süreçolan bakteri hücresinin birinci basamak antibiyotik penetrasyonu.

enzimler ve (2) DNA replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında uygun baz çiftlerinin oluşamadığı bakteriyel nükleik asitlere hatalı dahil edilmesiyle (Şekil 6.1).

Mikroorganizmalarda bulunan pürin ve pirimidin nükleotidlerine benzer bir yapı ve stereokimyaya sahip olmadığı için DMSO'nun ikinci mekanizma tarafından bakteri hücre zarı bozulması üzerinde hareket etmesi olası değildir. Mikroorganizmalardaki pürin ve pirimidinlerine benzer kimyasal yapıya sahip olan ve DNA'larına zarar vererek bu patojenleri bozabilen bazı antibiyotiklerde durum böyle değildir.18

DMSO'nun bakteriyel hücre zarını değiştirme yeteneğinde yer alan mekanizma belirsizliğini koruyor, ancak DMSO'nun DNA alımını kolaylaştırmak için hücre zarının geçirgenliğini etkilediği biliniyor,19 ve DMSO'nun çeşitli bakteri zarlarının bütünlüğünü bozduğu veya zarar verdiği bildiriliyor. onların membran geçirgenliğini arttırmak.20

DMSO, bakteriyofajlardan izole edilen, bakteriler için zararlı olan ve aksi takdirde iç bakteri zarına girmesini engelleyen antibiyotiklerin veya nükleik asitlerin alımının artması na izin verecek bir süreçolan bakteri hücre zarında geçici gözenekler veya delikler açarak transfeksiyonu kolaylaştırma işlevi görebilir. (Şekil 6.1).19

Son zamanlarda, DMSO'nun biyolojik zarlarda su gözeneklerini indükleyebildiği ve bunun da hücre zarları boyunca aktif maddelerin taşınmasını desteklediği bildirildiğinde, bu kavram için bazı destekler zemin kazandı.

DMSO tarafından bu tür membran taşıma aktivitesi, çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar için önemli klinik uygulamaya sahip olabilir.

Machine Translated by Google

Özetle DMSO, antibiyotiğe dirençli organizmaların tedavisini kolaylaştırabilecek iki önemli niteliğe sahiptir. Birincisi, suda çözünmeyen birçok bileşiğin güçlü ve güvenli bir çözücüsü olma potansiyelidir; bu yetenek, antibiyotik veya antibakteriyel bileşiğin nihai toksisitesini azaltabilir.

DMSO tarafından gösterilen ikinci kalite , istilacı organizmanın hücre duvarında bir delik açarak antibakteriyel ilaçların penetrasyonunu güçlendirme yeteneğidir ,15,21 örneğin, antibiyotik ilaçpenetrasyonunu ve hücre duvarı içindeki konsantrasyonunu arttırmak için M. tuberculosis . DMSO'nun başka bir mekanizması , organizmanın enerji metabolitlerinin ve patojenik potansiyelinin azaltılmış üretimini etkileyebilen patojenin protein sentezi üzerindeki bloke edici etkisi yoluyla patojenlerin büyümesinin inhibisyonunu içerebilir.

REFERANSLAR

1. Hyman CL. Tüberküloz: Güncel literatürün incelenmesi ve gözden geçirilmesi. Curr Opin Pulm Med. 1995;1(3):234–242.
2. Potter B, Rindfleisch K, Kraus CK. Aktif tüberkülozun yönetimi. Fam Phys'im. 2005;72(11):2225–2232.
3. Kalokhe AS, Shafiq M, Lee JC, Ray SM, Wang YF, Metchock B, Anderson AM, Nguyen ML. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz ilaçduyarlılığı ve moleküler tanı testleri. J Med Sci'yim. 2013;345(2):143–148.
4. Field SK, Fisher D, Jarand JM, Cowie RL. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz için yeni tedavi seçenekleri. Ther Adv Respir Dis. 2012;6(5):255–268.
5. Szydlowska T, Pawlowska I. Dimetilsülfoksitin (DMSO) etkisi altında INH'ye dirençli tüberkül basillerinin duyarlılığına geri dönüş üzerine in vivo çalışmalar. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1974;22(4):559-561.
6. Szydłowska T, Pawłowska I. Dimetilsülfoksitin (DMSO) izonikotinik asit hidrazide (INH) ve rifampicin'e (RMP) dirençli tüberkül basil suşlarında duyarlılığa dönüş üzerindeki etkisi üzerine karşılaştırmalı çalışmalar. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1976;24(4):575–577.
7. Karlson AG, Ulrich JA. Rifampinin dimetilsülfoksit içindeki stabilitesi. Appl Mikrobiyol. 1969;18(4):692-693.
8. Ollinger J, Bailey MA, Moraski GC, Casey A, Florio S, Alling T, Miller MJ, Parish T. Mycobacterium tuberculosis'e karşı aktif bileşiklerin potensini değerlendirmek için ikili okuma testi . PLoS BİR. 2013;8(4):e60531.
9. Müller U, Urbanczik R. Dimetil sülfoksitin (DMSO) kemoterapötik bileşiklere dirençli mikobakteriyel suşların duyarlılığını geri kazanma üzerindeki etkisi. J Antimicrob Chemother. 1979;5(3):326–327.
10. Anand N, Davis BD, Armitage A. Escherichia coli tarafından streptomisin alımı . Doğa. 1960;185:23–24.
11. Feldman WE, Punch JD, Holden PC. Dimetil sülfoksidin streptomisine duyarlı ve dirençli Escherichia coli üzerindeki in vivo ve in vitro etkileri. Ann NY Acad Sci. 1975;243:269-277.
12. Nash DR, Steingrube VA. Dimetil sülfoksit varlığında ve yokluğunda M. avium-hücre içi kompleksinin in vitro ilaçduyarlılığı . Mikrobiyota. 1982;35(140):71-78.

12a. Liubinets VI, Kruk MV. Pulmoner tüberkülozun yıkıcı formları olan hastalarda endobronşit tedavisinde Dimexide. Zh Ushn Nos Gorl Bolezn. Kasım-Aralık 1969;29(6):68-71.

13. Alekshun MN, Levy SB. Antibakteriyel çoklu ilaçdirencinin moleküler mekanizmaları . Hücre. 2007;128:1037-1050.

Machine Translated by Google

14. Worthington RJ, Melander C. Çoklu ilaca dirençli mücadele için kombinasyon yaklaşımları bakteri. Trendler Biyoteknoloji. 2013;31(3):177–184.
15. Jagannath C, Reddy VM, Gangadharam PR. Etambutol ve dimetil sülfoksit ile çok ilaca dirençli Mycobacterium tuberculosis suşlarının ilaca duyarlılığının arttırılması. J Antimicrob Chemother. 1995;35(3):381–390.
16. Narula PN. Dimetil sülfoksit ve etil alkolün in vivo karşılaştırmalı penetran taşıyıcı etkisi. Ann NY Acad Sci. 1967;141(1):277–278.
17. Skotnicki ML, Rolfe BG. Dimetil sülfoksitin nitrojen ekspresyonu üzerindeki etkisi bakterilerde fiksasyon. Aust J Biol Sci. 1977;30(1–2):141–153.
18. Harley JP, Klein DA, Prescott LM. Mikrobiyoloji. Wm. C. Brown Publishers, Dubuque, IA, 1993.
19. Melkonyan H, Sorg C, Klempt M. Memeli hücrelerinde elektroporasyon verimliliği, dimetil sülfoksit (DMSO) ile arttırılır. Nükleik Asitler Araş. 1996;24(21):4356-4357.
20. Murata Y, Watanabe T, Sato M, Momose Y, Nakahara T, Oka S, Iwahashi H. Dimetil sülfoksite maruz kalma, maya hücrelerinde fosfolipid biyosentezini ve hücresel membran çiğ almasını kolaylaştırır. J Biol Chem. 2003;278(35):33185-33193.
21. He F, Liu W, Zheng S, Zhou L, Ye B, Qi Z. Dimetil sülfoksit (DMSO) yoluyla iyon nakli, hücre zarlarında geçici su gözeneklerine neden oldu. Mol Membr Biol. 2012;29(3–4):107–113.

Machine Translated by Google

7 Malignitede DMSO

DMSO VE NEOPLAZİ

Neoplazi, anormal şekilde büyüme veya bölünme yeteneğine sahip öncü hücre popülasyonları ile karakterize edilir. Hücrelerin bu büyümesi, çevrelerindeki normal dokuların büyümesini aşar ve teşvik edici uyaran dağılsa bile aynı aşırı şekilde devam edebilir.

Anormal büyüme, iyi huylu, premalign veya malign olarak sınıflandırılabilen bir tümör veya kitle oluşturabilir ve ayrıca lösemide görülenler gibi olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin tümör dışı proliferasyonu ile sonuçlanabilir.1 Malign neoplastik hücreler öncelikle hasardan kaynaklanır. çeşitli endojen (vücut içi) veya ekzojen (vücut dışı) kaynaklardan kaynaklanan DNA'ya.2 Uyaran kaynağı ne olursa olsun, DNA onarım hasar sisteminde DNA mutasyonlarına ve malign sürecin ilerlemesi.2

Neoplastik kanser hücrelerinin toplanmalarına, aktivasyonlarına, programlanmalarına ve kalıcılıklarına aracılık eden dönüşüm sürecinin son 50 yılındaki gelişmiş bir anlayış, antikanser tedavisi için ilginçyeni hedefler sunar.3

Dimetil sülfoksit (DMSO) gibi kriyoprotektif ajanların, Friend lösemik hücrelerinin in vitro eritroid farklılaşmasını indüklediği rapor edilmiştir. 4 Malign hücrelerin iyi huylu hücrelere farklılaşma kapasitesine sahip oldukları bilindiğinden, bu tür hücre farklılaşmasını indükleyebilen kimyasal ajanlar sıklıkla malign potansiyelde bir azalma veya bir kayıp ile ilişkilidir.5

Löseminin nasıl çalışacağı ve tedavi edileceğine ilişkin karmaşık sorun, 1966'da, Friend ve ark.6'nın laboratuvarlarında farelerde virüs kaynaklı eritrolösemik hücre dizisinin kurulmasıyla, büyük bir adım attı.

ARKADAŞ LÖSEMİ HÜCRELERİ

Daha sonraki yıllarda Friend'in virüs kaynaklı eritrösemik hücre dizisi kullanılarak elde edilen gözlemler, tümör hücrelerinin in vivo farklılaşmasını indükleyerek habis hastalığı tedavi etmenin mümkün olabileceğini öne sürdü. 7,8 Friend lösemi sistemi bu konsepti test etmek için mükemmel bir model sağladı. Arkadaş lösemi hücreleri (FLC'ler), bir dizi kriyokoruyucu bileşikten herhangi biri tarafından in vitro farklılaşmaya indüklenebilir , DMSO bu grubun en dikkate değer olanıdır.9 Bu FLC hattı, kanser araştırmalarında bir ana deney kaynağı sağlamıştır ve halen bugün hücre farklılaşması çalışmasında kullanılmaktadır.

FLC farelere intravenöz olarak aşılandığında, dalak, kemik iliği, karaciğer ve lenf düğümlerinin lösemik hücre infiltrasyonundan malign hastalık gelişir.9 FLC, farelere deri altı enjeksiyonla lokal olarak aşılandığında, hücreler

Machine Translated by Google

miyeloblastom özelliklerine sahip bir tümöre dönüşür.9 Bu hayvanların çoğu, tümör diğer dokulara yayıldığında ölür.

DMSO'nun, FLC'ye maruz kaldığında aktivitesi keşfedilen, lösemi hücrelerinde uygulanan farklılaşma blokunu tersine çevirme yeteneğine sahip fizyolojik olmayan bir kimyasal ajanın ilk örneğini sağlayan, hücre farklılaşmasının prototipik bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir.10

1970'lerde yapılan çalışmalar, DMSO da dahil olmak üzere farklılaştırıcı ajanlar tarafından in vitro bulunan indüklenmiş farklılaşmanın, malign hastalığın in vivo tedavisi için potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir. Bu noktayı kanıtlamak için, kötü huylu hücre farklılaşmasının iyi huylu olup olmayacağını görmek için FLC ve DMSO kullanılarak birçok deney tasarlandı. Böylece ideal bir kemoterapötik ajan arayışı başladı. Böyle bir ajan, Basile ve ark.11 tarafından önerildiği gibi, kanser hücrelerini ölmeye programlamak için seçici olarak hareket eder.

Örneğin, bu erken çalışmalar, sinir büyüme faktörü gibi doğal olarak oluşan belirli maddelerle tedavi edildiğinde hem nöroblastom hücrelerinin hem de belirli lösemi hücrelerinin hücrelerinin olgunlaştırılabileceğini gösterebildi.12,13

DMSO farklılaşmasını in vitro test etmek için bir Friend eritroleukemik hücre dizisinden elde edilen farklılaşmamış proeritroblastların kullanıldığı bir deney kullanıldı. DMSO'nun yokluğunda, kültürde bazı devasa hücreler ve birçok farklılaşmamış hücre görüldü. Kültürlere DMSO eklenmesiyle, hücreler küçüldükçe, nükleer-sitoplazmik oran ve nükleoller azaldıkça ve birçok farklılaşmış normoblast oluşumu meydana geldikçe çarpıcı morfolojik değişiklikler görüldü, bu da DMSO maruziyetinden hücre olgunlaşmasının gerçekleştiğini ve bu hücrelerin kötü huylu oluyor.14

Başka bir örnekte, DMSO'nun lösemi hücrelerini değiştirme potansiyeli gösterildi. İnsandaki akut miyeloid lösemi, neoplastik hücrelere dönüşen pluripotent kök hücrelerden kaynaklanır.15 Bu lösemi hücrelerinin önemli bir fenotipik anormalliği, miyeloblast veya promiyelosit aşaması nda fonksiyonel olgun hücrelere farklılaşamamaları dır. Bu durumdaki lösemi hastaları genellikle enfeksiyondan ölürler, çünkü blast hücreleri fonksiyonel son hücrelerine olgunlaşmaz ve lösemik hücrelerin sistemde hızla çoğalması na izin verir.15

Daha yakın zamanlarda, DMSO tarafından farklılaştırılan Friend eritrolösemi hücrelerinin hemoglobin üretebildiği ve habis hücreleri ortokromatik normoblastlara dönüştürebildiği bulunmuştur.16 DMSO ile tedavi edilen eritrolösemik hücreler olgunlaşma için geri dönüşü olmayan bir yola girer ve bu süreçte globin mRNA'sı üretir ve birikir. büyük miktarda hemoglobin; Eritroid olgunlaşma süreci için DMSO tarafından farklılaştırılmış FLC'de hemoglobin birikimi gereklidir.17 İlgi çekici olan, tedavi edilen hücrelerin DMSO tedavisine önceki maruziyeti hatırlama (bellek yanıtı olarak adlandırılan) ve hatta farklılaşmaları nı sürdürme yeteneğini ifade etmesidir. DMSO maruziyeti kesildikten sonra.17 Eritroid hücrelerinin ve hemoglobin sentezinin bu son olgunlaşma süreci daha fazla aydınlatılmayı beklemektedir.

HL-60 İNSAN HÜCRE HATTI

HL-60 insan hücre dizisi, genellikle promiyelositler olan akut promiyelositik lösemili bir hastada periferik kan lökositlerinden geliştirilmiştir.15

Bu HL-60 hücre dizisi, çeşitli çalışmaları incelemek için benzersiz bir in vitro model olarak kullanılmıştır.

Machine Translated by Google

insan miyeloid hücre farklı laşması nı n önemli yönleri. Bu promiyelosit hücreleri, uygun DMSO konsantrasyonları ile 5-7 gün süreyle inkübasyona tabi tutuldukları nda, karyotipik anormalliklerine ve lösemik orijinlerine rağ men, normal, periferik kan granülositlerine farklı laşabildiler.18 Bu periferik kan granülositleri, bakterileri fagosite edebiliyor ve gelişebiliyordu. tamamlayı cı reseptörleri.18

İ nsan promiyelositik lösemi HL-60 hücrelerinin DMSO ile tedavisinin, bu hücrelerin granülositik/nötrofilik farklı laşma dizisi boyunca farklı laşması na neden olduğ u bilinmektedir.19 DMSO tedavisinden sonra, kültürlenmiş granülositik HL-60 hücreleri sonunda apoptoz yoluyla ölür. DMSO tarafı ndan indüklenen bu apoptotik ölüm süreci, apoptoz baskı layı cı protein Bcl-2.19'u aşağ ı regüle ederken efektör proteinler Bak ve Bad'in güçlendirilmesini içerir . , ancak DMSO kullanı ldı ğ ı nda değ il. Makrofajlarda DMSO tarafı ndan apoptoz indüksiyonu patolojik öneme sahiptir çünkü makrofajlar normal hücrelere zarar verebilen serbest radikaller ve inflamatuar sitokinler üretirler.20

METASTATİ K KARACİ ĞER HASTALIĞ

Metastaz, kanser hastaları nda başlı ca ölüm nedenidir ve bir kez oluştuğ unda, bu kanser hücrelerinin en temel özelliğ i, kronik büyümeyi sürdürme yetenekleridir. Bu büyüme, normal hücre proliferasyonundan farklı dı r çünkü ikincisi, homeostatik hücre büyümesi ve hücre sayı sı sağ layan büyümeyi teşvik eden sinyallerin üretimini ve salı nı mı nı kontrol etmeye özen gösterir. Kanser hücreleri, bu sinyalleri düzene sokma veya bloke etme ve esasen canları nı n istediğ ini yapma konusunda eşsiz bir yeteneğ e sahiptir.21

Metastatik karaciğ er hastalı ğ ı , karaciğ erde kanserden etkilenen başka bir organdan yayı lan kötü huylu bir tümördür. Metastatik karaciğ er hastalı ğ ı sı klı kla primer kolorektal karsinom ile ilişkilidir. Metastatik karaciğ er hastalı ğ ı olan hastaları n yarı sı ndan fazlası metastatik komplikasyonlardan ölecektir. Bu hastalı k dünya genelinde kansere bağ lı altı ncı sı rada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağ lı ölümlerde ikinci sı radadı r.22

Karaciğ erin kanser metastazı için yaygı n bir bölge olması nı n nedeni, bol miktarda kan akı şı ndan kaynaklanmaktadı r ve genellikle karaciğ erin her iki lobu da dahil olduğ undan, karaciğ er nakli yapı lmadı kça cerrahi olarak çı karı lması mümkün değ ildir. Kemoterapi ve parsiyel hepatektomi, özellikle genç erde, sadece bir lob kanserli hale geldiğ inde olası bir tedavidir. Ancak karaciğ erin zengin kan akı mı nedeniyle ameliyat sonrası kanama endişe vericidir.

Salim23 tarafı ndan elektrokoagülasyon + DMSO (ağ ı zdan 500 mg) kullanan bir prosedür, ilerlemiş kolon kanserinden yayı lan karaciğ er metastazları nı yok etmeye ve kanama komplikasyonları nı azaltmaya çalı ştı . Elektrokoagülasyon + DMSO ile tedavi edilmek üzere randomize edilen karaciğ er malignitesi olan 78 hastada, sadece 77 hastadan oluşan elektrokoagülasyona kı yasla, majör yan etkiler olmaksı zı n 5 yı llı k anlamlı bir sağ kalı m oranı elde edildi.23 DMSO'nun olası serbest radikal temizleme yeteneğ i göz önünde bulunduruldu. bu prosedürün uzun vadeli etkinliğ inde önemli bir faktör olarak.23

Kültürdeki tümör hücreleri, normal tümörijenik olmayan hücrelerden farklı olarak genellikle düzensiz büyür. Bu tümör hücreleri kültürde %1-2 DMSO'ya maruz kaldı ğ ı nda, rastgele kümelenme 3 gün içinde büyük ölçüde ortadan kalkar ve bunun yerine, malign olmayan fibroblastları n tipik bir modeli olan, düzenli paralel yönelimdeki tek hücre katmanları nı n oluştuğ u görülür.2

Machine Translated by Google

Kültürde habis hücrelerden habis olmayan hücrelere doğ ru bu morfolojik değ işiklikler, DMSO mevcut tutulduğ u sürece süresiz olarak korunabilir.24

DMSO ortamdan çı karı ldı ğ ı nda, bu hücrelerin 3 gün sonra habis duruma geri dönüşü meydana geldi. DMSO'yu karakterize eden, kararlı lı ğ ı , yüksek polar yapı sı ve sudan daha büyük dielektrik sabiti gibi hücre geçirgenliğ ini artı rabilen bazı özelliklerin, en azı ndan kı smen bu çözücünün etkisini aç ıklayabilmesi mümkündür. malign hücrelerin zar bileşenlerini çevreleyen hidrasyon ve solvasyon kabukları ve bunları n iyi huylu hücrelere nihai dönüşümü üzerine.24 Bu bulgular, kanserin bir farklı laşma hastalı ğ ı olduğ unu göstermektedir.25

Bununla birlikte, normal hücrelerin habis hücrelere transformasyonunda yer alan kusurun kesin olarak tanı mlanması nı n yanı sı ra DMSO tarafı ndan normal hücrelere hücre farklı laşması nı n indüklenmesinin aç ıklanması kolay değ ildir. Kanser hücreleri, mutasyon olarak bilinen bir süreçolan hücrelerin içindeki genlerin zarar görmesi veya kaybolması nedeniyle önemli kontrol sistemlerini kaybediyor gibi görünüyor. Hücre hasarı na çeşitli faktörler neden olabilir. Bu faktörler veya kanserojenler, hücrenin kanser oluşturmak için anormal şekilde çoğ alması na neden olabilir.

ANTİ KANSER AJANLARLA Bİ RLEŞTİ Rİ LMİ Ş DMSO

Sürekli olarak düşük, oral DMSO konsantrasyonları na maruz kalan spontan sı çan lenfatik lösemi kendi içinde yetiştirilmiş sı çanları n bir suşu, bu hayvanlarda, antineoplastik ajan siklofosfamidin terapötik etkilerini artı ran ve aynı zamanda eşik toksisitesini azaltan fizyolojik değ işiklikler üretir.26 Bir sı çan lösemik modelindeki bu pozitif bulgu DMSO'nun insan kanseri tedavisinde antitümör bileşikleri ile kombine edilmesinin hem uygulanabilir hem de çekici olduğ unu öne sürer.26 Ayrı ca, DMSO bir adjuvan olarak kullanı ldı ğ ı nda birçok antikanser ajanı ile görülen toksisitenin azaltı labileceğ ini ima eder.

Bu öneri, tümör taşı yan kemirgenlere 1 yı ldan fazla bir süre boyunca içme suyunda %0.25 DMSO varlı ğ ı nda uygulanan 12 antikanser ajanı nı n bu ajanları n 8'inde antineoplastik potensi artı rdı ğ ı nı bildiren aynı yazarları n sı ralı bir çalı şması yla desteklenmiştir.27 Oral DMSO ile verilen parenteral olarak uygulanan antineo plastik ajanları n birçoğ u da bu hayvanlarda tümör büyüme hı zı nı inhibe etti.27

DMSO'nun insan kanseri üzerinde birkaçdenemesi, siklofosfamid ve yüksek dozlarda DMSO kullanı larak denendi. Beyin tümörü olan 10 hastaya ağ ı zdan veya damardan %5-10 DMSO verildiğ inde, siklofosfamidin beyin omurilik sı vı sı nda veya plazmada artı rı cı etkisinin görülmediğ i bildirilmiştir.28 Başka bir çalı şmada, 15 böbrek karsinomlu hastaya tioTEPA verilmiştir. ağ ı z yoluyla %2 DMSO ile kombine edilmiş, ancak tümörler üzerinde hiçbir yararlı etki kaydedilmemiştir.29

Bazal hücreli karsinom, beyaz ı rkta en yaygı n kutanöz malignite olmaya devam eden ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yı l 2 milyon kadar yeni vakanı n ortaya çı kması beklenen bir malign epitelyal cilt neoplazmı dı r.30 Bazal hücreli karsinom genellikle yaşamı tehdit etmese de, giderek artan bir endişe kaynağ ı olan tı bbi bir sorun haline geldi. Cerrahi eksizyon bu tümör için standart tedavi olmaya devam etmektedir, ancak cerrahi olmayan yöntemler de özellikle fotodinamik tedavi olmak üzere kabul edilebilir kür oranları na ulaşmı ştı r.31

Machine Translated by Google

Fotodinamik tedavinin temeli, fotoaktive edici bir ışığa, 5-delta-aminolevulinik asit (5-ALA) gibi bir foto duyarlılaştırıcıya, doku oksijenine ve bir hedef hücreye bağlıdır. Işığa duyarlılaştırıcılar, cilt üzerinde sistemik veya lokal olarak verilebilir. Topikal fotodinamik tedavi genellikle iyi tolere edilir ve 5-ALA'yı takiben olağan yan etkiler uygulama yerinde eritem ve ağrıyı içerir.32

Son çalışmalar, bazal hücreli karsinomalı 60 hastada 5-ALA ve DMSO ile topikal fotodinamik tedavinin, tedaviden 72 ay sonra hastaların %81'inin semptomsuz hale gelmesiyle sonuçlandığını ve iyi kozmetik sonuçla sonuçlandığını göstermiştir.33

Benzer bir çalışmada, hastalara farklı dozlarda 630 nm diyot lazere tek maruziyetle topikal 5-ALA artı DMSO verildiği, aynı zamanda skuamöz hücreli karsinom olarak da adlandırılan neoplastik bir cilt hastalığı olan 19 Bowen hastalığı vakasının uzun süreli takibi değerlendirildi. enerji dozajları. 60 ayda, 5-ALA ve DMSO ile tedavi edilen hastaların %57'si hiçbir histolojik skuamöz hücreli karsinom belirtisi göstermedi.34

EKSTRAVAZASYONDA DMSO

DMSO, kanser hastalarına intravenöz olarak verilen sitotoksik ajanların ekstravazasyonunu azaltmak için kullanılır. Bu ajanların kandan çevre dokulara ekstravazasyonu veya sızması, ülserasyon veya doku nekrozunu önlemek için acil müdahale gerektiren gerçek bir tıbbi acil durumdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser kemoterapisinde kullanılan bir ilaç sınıfı olan antrasiklinin ekstravazasyonunu tersine çevirmek için kullanılan tek lisanslı ilaç, antrasikline bağlı demir iyonlarını düşürmek için şelatlayan bir etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) türevi olan deksrazoksandır. süperoksit radikallerinin oluşumu.36

Bununla birlikte, ekstravazasyon alanı üzerinde soğutma ve topikal DMSO'nun, küçük antrasiklin ekstravazasyonlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.37 DMSO ve soğutmanın avantajları, ekstravazasyonu takiben antrasiklin doku hasarını önleme hızı ve yüksek maliyet nedeniyle önemli maliyet etkin tasarruflardır. envanterinde deksrazoksan bulunduran bir hastanenin

DMSO'nun lenfomalar, glioblastomlar, melanomlar ve prostat ve kolon kanseri tedavisinde geleneksel kanser terapötik ajanları ile kombine edildiğinde yararlılığını kanıtlayan kısa raporlar ve anekdot hesapları sıklıkla görünse de, bu raporlar stratejik klinik deneylerle doğrulanmamıştır.

Bu tartışmalı bulgular, DMSO'nun antikanser kemoterapisinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, özellikle randomize klinik çalışmalarda uzun süreli çalışılabilecek daha büyük bir popülasyon üzerinde daha fazla araştırmaya ihtiyaçvardır.

KANSER VE RADYASYON

Radyasyon, insanlar için köklü bir kanserojendir ve invaziv kanserlerin %10'u radyasyonla ilişkilidir.38 Bir insan bronşiyalini ışınlamak için radyoterapide kullanılan yüksek doğrusal enerji transferli (LET) parçacıkların kullanıldığı bir çalışma yapılmıştır. epitel hücre hattı, bu hücrelerin kademeli bir neoplastik dönüşümü, tümör baskılayıcı TGFBI geninin tutarlı bir aşağı regülasyonu ile birlikte meydana geldi.39
Işınlanmış hücreler mitokondride parçalanma ve büzülme gösterdi.

Machine Translated by Google

mitokondriyal fonksiyonlarda azalma eşlik eder. Azalan mitokondriyal fonksiyonlar, ışınlanmamış kontrollerle karşılaştırıldığında, sitokrom C oksidaz, süperoksit üretimi ve süksinat dehidrojenaz aktivitelerinde azalma olarak görülmüştür.39 Sitokrom C oksidaz, mitokondrinin solunum elektron taşıma zincirindeki son enzimdir ve Tüm hücrelerin enerji yakıtı olan ATP'nin sentezi. Işınlanmış epitel hücrelerinin DMSO'ya maruz kalması, süper oksit üretimini ve bu serbest radikalin mitokondride neden olduğu hasarı kontrol edebildi.39

DMSO ve sodyum bikarbonat infüzyonu kullanan bir kombinasyon tedavisi, yakın zamanda Hoang ve ark.40 tarafından rapor edilmiştir . kemoterapiye zayıf yanıt; Tedavi dokuz hastanın tamamı tarafından iyi tolere edildi ve hiçbir yan etki kaydedilmedi. Kombine DMSO-sodyum bikarbonat infüzyonunun ağrı kontrolünü, kan biyokimyasal parametrelerini ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği görüldü. Özellikle, bu tedavi, denemedeki dokuz hastanın tümü için 6 aylık bir progresyonsuz sağkalım periyoduna yol açtı; bu, yazarların palyatif bakım için daha fazla araştırma ve uygulamanın önemli olduğunu ve bu durumdaki hastaların daha uzun sağkalımını düşündükleri bir bulgu.40

Bu bulgular, kanser bastırmada daha etkili penetrasyon ve etkinlik sağlayabilen bir prosedür olan DMSO solüsyonlarında karıştırılmış anti kanser ajanları kullanılarak daha fazla araştırmaya ihtiyaçolduğu sonucuna yakıt katmaktadır.

Oniks EMBOLİZASYONU

Oniks, DMSO içinde çözülmüş ve floroskopi altında görselleştirme için kontrast sağlamak üzere mikronize tantal tozu ile süspanse edilmiş etilen-vinil alkol kopolimerinden oluşur. Oniks sıvısı, karotid-kavernöz fistüller ve serebral arteriyove nous malformasyonları (AVM'ler) dahil olmak üzere bir dizi durum için vasküler endotelin embolik bir ajanı olarak kullanılır.41,42 Bu damarların embolizasyonu, patlamaları veya sızıntı yapmaları durumunda ölümcül kanamayı önleyebilir.

Oniks radyocerrahi ile birlikte kullanılmıştır ve AVM'ler için tedavi edilen hastaların %80'inde başarılı olmuştur ve düşük bir klinik komplikasyon oranıyla (%5) güvenlik ve etkinlik göstermiştir.43 Radyocerrahi, stereotaktik olarak yönlendirilmiş tek bir yüksek doz radyasyon fraksiyonunu içerir. bir intrakraniyal ilgi alanı.44,45

Embolizasyon için sıvı Onyx'i iletmek için kullanılan akışa yönelik kateterler, kateter içinde erken polimerizasyonu önlemek için DMSO ile kaplanabilir.46 kopolimer.

Oniks embolizasyonu kullanılarak dural arteriyovenöz fistülde kavernöz sinüsün transvenöz oklüzyonu bazı başarılı hastalarda denenmiştir.47 Oniks DMSO ile asendan faringeal arterin üst faringeal dalı yoluyla küçük transosseöz besleyicilerin supe'den kaynaklanan fistüle girdikleri yerde enjekte edilmiştir. Özellikle daha konvansiyonel yaklaşımların sağlanamadığı durumlarda güçlü kan faringeal arterin rior faringeal dalı bu yaklaşımla tıkanabilir.47

Spinal duranın arteriovenöz fistülü de Onyx endovasküler embolizasyonuna uygundur. Omuriliğin vasküler malformasyonu nadir olmakla birlikte

Machine Translated by Google

klinik durum, omurilik medüller venöz pleksusun tıkanıklığı ödem ve nöronal iskemi ile sonuçlandığında ortaya çıkar.48 Onarılmazsa aksiyal veya radiküler sırt ağrısı, yürüme dengesizliği, alt ekstremitelerde güçsüzlük, uyuşukluk ve mesane veya bağırsak rahatsızlıkları ortaya çıkabilir. .49

Oniks, duraya giden anormal komünikasyon damarlarının embolize edilmesi ve nispeten yüksek bir başarı oranı ile gelişen omurilik ödeminin giderilmesi için denenmiştir.49 Ancak, spinal duranın arteriyovenöz fistülünde nöronal iskemi her zaman düzelmez. Onyx embolizasyonundan ayrı olarak yüksek dozda intravenöz DMSO'nun bu durumun kontrolüne yardımcı olup olmayacağı sadece spekülatiftir.50

REFERANSLAR

1. Almeida CA, Barry SA. Kanser: Temel Bilimler ve Klinik Yönleri. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, 2010.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Kanserin ayırt edici özellikleri. Hücre. 2000;100(1):57–70.
3. Hanahan D, Coussens LM. Suçun aksesuarları: Suçta atanan hücrelerin işlevleri tümör mikroçevresi. Kanser hücresi. 20 Mart 2012;21(3):309–322.
4. Lyman GH, Papahadjopoulos D, Preisler HD. Dimetilsülfoksit ve Friend lösemik hücre farklılaşmasının diğer indükleyicileri ile fosfolipid membran stabilizasyonu. Biochim Biophys Acta. 19 Ekim 1976;448(3):460-473.
5. Lehman JM, Speers WC, Swartzendruber DE, Pierce GB. Neoplastik farklılaşma: Bir murin teratokarsinomundan türetilen hücre hatlarının özellikleri. J Hücre Fizyol. Ağustos 1974;84(1):13–27.
6. Friend C, Patuleia MC, De Harven E. Murin (Friend) virüsü ile indüklenen lösemik hücrelerin in vitro eritrosit olgunlaşması. Natl Cancer Inst Monogr. Eylül 1966;22:505–522.
7. Pierce GB, Wallace C. Kötü huylu hücrelerin iyi huylu hücrelere farklılaşması. Kanser Araş. 1971;31:127-136.
8. Affabris E, Jemma C, Federico M, Rossi GB. İnterferon ile tedavi edilen Friend hücrelerinde DMSO tarafından indüklenen eritroid farklılaşmasının modülasyonu: Bir klonal analiz. Ann Ist Süper Sanita. 1982;18(3):425–427.
9. Preisler HD, Lyman G. İn vitro eritrolösemi hücrelerinin farklılaşması: Özellikleri kimyasal indükleyiciler. Hücre Farkı. 1975;4:179-187.
10. Friend C, Scher W, Holland JG, Sato T. Sıçangil virüsü ile indüklenen lösemik hücrelerde in vitro hemoglobin sentezi: Dimetilsülfoksit ile eritroid farklılaşmasının uyarılması. Proc Natl Acad Sci ABD 1971;68:378–382.
11. Basile DV, Wood HN, Braun AC. Deneysel koşullar altında hücrelerin ölüm için programlanması: Tümör sorunuyla alaka düzeyi. Proc Natl Acad Sci ABD. Kasım 1973;70(11)::3055–3059.
12. Paran M, Sachs L, Barak Y, Resnitzky P. Lösemik ve lösemik olmayan hastalardan hematopoietik hücrelerde granülosit farklılaşmasının in vitro indüksiyonu. Proc Natl Acad Sci ABD. 1970;67:1542–1549.
13. Goldstein MN, Plurad S. İnsan nöroblastomunun ilaca bağlı farklılaşması: Mitomisin-C ile ganglion hücrelerine dönüşüm. Sonuçlar Probl Hücre Farkı. 1980;11:259–264.
14. Fioritoni G, Bertolini L, Torlontano G, Revoltella R. Murin eritroleukemik (Arkadaş) hücrelerinde lökopoietik farklılaşmanın sitokimyasal özellikleri. Kanser Araş. Mart 1980;40(3):866-872.
15. Collins SJ, Ruscetti FW, Gallagher RE, Gallo RC. Dimetil sülfoksit ve diğer polar bileşikler tarafından indüklenen insan promyelositik lösemi hücrelerinin terminal farklılaşması. Proc Natl Acad Sci ABD. Mayıs 1978;75(5):2458–2462.

Machine Translated by Google

16. Tsiftsoglou AS, Wong W. Lösemik hemopoietik hücre farklılaşmasının moleküler ve hücresel mekanizmaları: Friend sisteminin bir analizi. Antikanser Araş. Ocak–Şubat 1985;5(1):81–99.

17. Tsiftsoglou AS, Sartorelli AC. Sitokinez yokluğunda Friend eritrolösemi hücrelerinin dimetil sülfoksit kaynaklı farklılaşması. Kanser Araş. 1979;39(10):4058-4063.
18. Collins SJ, Ruscetti FW, Gallagher RE, Gallo RC. Dimetilsülfoksit ile farklılaşmanın indüklenmesinden sonra kültürlenmiş insan promyelositik lösemi hücrelerinin (HL-60) normal fonksiyonel özellikleri. J Exp Med. 1 Nisan 1979;149(4):969-974.
19. Naumovski L, Cleary ML. Bcl2, HL-60 miyeloid lösemi hücrelerinin terminal farklılaşmasıyla bağlantılı apoptozu inhibe eder. Kan. 15 Nisan 1994;83(8):2261–2267.
20. Nathan CF, Murray HW, Cohn ZA. Efektör hücre olarak makrofaj. N Engl J Med. 11 Eylül 1980;303(11):622–626.
21. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Kanser ilerlemesinde büyüme faktörlerinin rolleri. fizyoloji (Bethesda) 2012;25:85–101.
22. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Birincil ve ikincil karaciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. Semin Müdahale Radyol. Mart 2006;23(1):47-63.
23. Salim A.Ş. Oksijen türevli serbest radikallerin süpürücüleri, ilerlemiş kolon kanserinde sağkalımı uzatır. Yeni bir yaklaşım. Tümör Biol. 1993;14(1):9–17.
24. Borenfreund E, Steinglass M, Korngold G, Bendich A. Dimetil sülfoksit ve dimetilformamidin tümör hücrelerinin büyümesi ve morfolojisi üzerindeki etkisi. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:164–167.
25. Marker CL. Neoplazi: Hücre farklılaşması hastalığı. Kanser Araş. Eylül 1968;28(9):1908–1914.

26. Warren J, Sacksteder MR, Jarosz H, Wasserman B, Andreotti PE. Tümör taşıyan sıçanlarda oral dimetil sülfoksit ile anti neoplastik bileşiklerin güçlendirilmesi. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:194–208.
27. Thuning CA, Fanshaw MS, Warren J. Oral dimetil sülfoksitin antineoplastik tedavi üzerindeki sinerjistik etkisinin mekanizmaları. Ann NY Acad Sci. 1983;411:150–160.
28. Egorin MJ, Kaplan RS, Salcman M, Aisner J, Colvin M, Wiernik PH, Bachur NR. Dimetil sülfoksitli ve dimetil sülfoksitsiz siklofosfamid plazma ve beyin omurilik sıvısı kinetiği. Clin Pharmacol Ther. Temmuz 1982;32(1):122–128.
29. Aisner J, Wiernik PH. Böbrek hücresi tedavisinde tiotepa ve dimetil sülfoksit karsinom. Kanser Kliniği Denemeleri. 1978; İlkbahar: 23–25.
30. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Bazal hücreli karsinomun epidemiyolojisi ve etiyolojisi. Br J Dermatol. Aralık 2007;157(Ek 2):47–51.
31. Kalka K, Merk H, Muhtar H. Dermatolojide fotodinamik tedavi. J Am Acad Dermatol. Mart 2000;42(3):389–413 (test 414–416).
32. Itkin AM, Gilchrest B. Nevoid bazal hücreli karsinom sendromlu iki hastada çoklu bazal hücreli karsinomların tedavisi için δ-aminolevulinik asit ve mavi ışık fotodinamik tedavisi. Dermatol Cerrahisi 2004;30:154-1061.
33. Christensen E, Skogvoll E, Viset T, Waroe T, Sundstrom S. Bazal hücreli karsinomda 5-aminolaevulinik asit, dimetilsülfoksit ve küretaj ile fotodinamik tedavi: 6 yıllık klinik ve histolojik takip. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(1):58-66.

34. Souza CS, Felicio LV, Ferreira J et al. Melanom dışı cilt kanseri için topikal 5-aminolaevulinik asit fotodinamik terapi diyot lazer tek seansın uzun süreli takibi. Photodiagn Photodyn Ther. 2009;6(3–4):207–213.
35. Jones RL. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksitin azaltılması için deksrazoksanın faydası. Exp Rev Kardiyovasküler Ter. 2008;6(10):1311-1317.
36. Kane RC, McGuinn WD, Dagher R, Justice R, Pazdur R. Dexrazoxane (Totect™): İntravenöz antrasiklin kemoterapisini takiben kazara ekstravazasyonun tedavisi için FDA incelemesi ve onayı. Onkolog. 2008;13:445–450.

Machine Translated by Google

37. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Antrasiklin ekstravazasyonları nı n tedavisi deksrazoksan. Clin Transl Oncol. Ocak 2014;16(1):11–17.
38. Anand P, Kunnumakkara AB, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Kanser, büyük yaşam tarzı değ işiklikleri gerektiren önlenebilir bir hastalı ktı r. Ecza Arş. 2008;25(9):2097-2116.
39. Merhaba TK. Mitokondriyal hasar ve radyasyon karsinogenezi. J Radiat Res. 1 Mart, 2014;55(Ek 1):i17.
40. Hoang BX, Tran HQ, Vu UV, Pham QT, Shaw DG. Dimetil sülfoksit-sodyum bikarbonat infüzyonu ve S-adenosil-L-metionin kombinasyonu ile ileri biliyer adenokarsinomlar iğn palyatif tedavi. J Ağ rı Palliat Bakı m Eczacı sı . 2014;28(3):206–211.

41. Ayad M, Eskioğ lu E, Mericle RA. Oniks: Eşsiz bir nöroembolik ajan. Uzm. Rev Med Dev. Kası m 2006;3(6):705–715.
42. Jalaly J, Dalfino J, Mousa SA. Onyx® , kraniyal arteriyovenöz mal oluşumları n tedavisinde. Uzm. Rev Med Dev. Temmuz 2013;10(4):453–459.
43. Pierot L, Kadziolka K, Litré F, Rousseaux P. Beyin AVM'lerinin Onyx embolizasyonu ve ardı ndan radyocerrahi kullanı mı yla kombine tedavisi. AJNR Am J Nöroradiol. Temmuz 2013;34(7):1395–1400.
44. Leksell L. Beynin stereotaksik yöntemi ve radyocerrahisi. Acta Chir Scand. 1951;102(4):316.

45. Dalyai R, Theofanis T, Starke RM ve diğ erleri. Daha büyük arteriyovenöz malformasyonları n neoadjuvan embolizasyonu ile stereotaktik radyocerrahi: Kurumsal bir deneyim. Biomed Arş. 2014;2014:306518.
46. Tapping CR, Dixon S, Little MW, Boardman P, Sharma RA, Anthony S. Seçici dahili radyoterapiden (SIRT) önce gastroduodenal arterin sı vı embolizasyonu. Klinik Radyol. Ağ ustos 2012;67(8):789–792.
47. Pero G, Quilici L, Piano M, Valvassori L, Boccardi E. Asendan faringeal arterin superior faringeal dalı yoluyla kavernöz sinüsün dural arter riovenöz fistüllerinin oniks embolizasyonu. BMJ Davası Temsilcisi 23 Nisan 2014;2014. bkz: bcr2013011067.
48. Bradac GB, Daniele D, Riva A ve ark. Spinal dural arteriovenöz fistüller: Miyelopatinin hafife alı nmı ş bir nedeni. Euro Nörol. 1994;34:87-94.
49. Lv X, Li Y, Yang X, Jiang C, Wu Z. Semptomatik perimed ullar AVF ve intramedüller AVM iğn endovasküler embolizasyon: Bir seri ve literatür taraması . Nöroradyoloji. Nisan 2012;54(4):349–359.
50. Jacob SW, de la Torre JC. Kardiyak ve CNS hasarı nda dimetil sülfoksitin farmakolojisi. Pharmacol Rep. 2009;61(2):225–235.

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

8 Temelde DMSO nöroproteksiyon

BEYİN TRAVMA GENEL BAKIŞ

Travmatik beyin hasarının sonuçlarını tersine çevirebilecek, durdurabilecek veya en azından indirebilecek güvenli ve etkili ajanların araştırılması, düşmeler, motorlu araçkazaları, spor yaralanmaları, fiziksel yaralanmalardan kaynaklanan beyin travması sağlığını artması nedeniyle dünya çapında büyük bir araştırma önceliği haline geldi. saldırılar ve askeri ve sivil ateşli silah yaralanmaları.

Genel popülasyonda travmatik beyin hasarının önde gelen nedenleri düşmeler (%35.2), motorlu taşıt kazaları (%17.3), künt darbe (yani hareketli veya sabit bir nesneye çarpma) (%16.5) ve saldırılardır. %10).1 Bu rakamlara, son on yılda Irak ve Afganistan'da savaşla ilgili yaralanan ABD askeri personeli dahil değildir. 2000 ve 2012 yılları arasında askeri personel tarafından toplam 253.330 travmatik beyin yaralanması meydana geldi; 194.561'i hafif, 42.063'ü orta ve 6.476'sı şiddetli veya delici yara olarak tanımlandı.2

Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC), 2012 yılında en az 2,4 milyon acil servis ziyareti, hastaneye yatış veya ölümün travmatik beyin hasarı ile ilişkili olduğunu tahmin etmektedir.3 Bu beyin travması vakalarından Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 52.000 ölüm kaydedilmektedir.4 Yaklaşık 75 Bu beyin yaralanmalarının %'si hafif sarsıntılardır ve hastaneye yatış veya agresif tedavi gerektirmez.

Çocuklar ve yaşlı yetişkinlerin, genellikle düşme sonucu travmatik beyin hasarı yaşama olasılığı daha yüksektir ve bu, nüfusun bu kesimi için önde gelen ölüm ve sakatlık nedenlerinden biridir.5 Beyin hasarının doğrudan ve dolaylı ekonomik maliyetleri 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin yıllık 76,5 milyar dolar olduğu tahmin ediliyordu.6

Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 3,2 milyon kişi, kafa yaralanmalarının sonuçlarından kaynaklanan yaşam boyu nörolojik defisitlerle yaşamaktadır.7

Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü'nün (NINDS) sponsorluğunda, Mayıs 2000'de kafa yaralanmaları üzerine bir çalıştay, travmatik beyin hasarı alanında önde gelen uzmanlardan bazılarını bir araya getirdi.8 Grup, ciddi, kapalı kafa yaralanmasının tehlikeli olduğu sonucuna vardı. acil tıbbi yardım gerektiren yaşamı tehdit eden bir yaralanma ve bu travmanın tedavisi için daha etkili ilaçların geliştirilmesi ihtiyacı.

Ayrıca, daha önce test edilen tedavilerin hiçbirinin ciddi, kapalı kafa travmasının sonucunu önemli ölçüde değiştirmediği konusunda fikir birliği vardı. Ek olarak, atölye üyeleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ağır, kapalı kafa yaralanmalarıyla hastaneye kaldırılan 50.000 hastanın 17.500'ünün (%33) en iyi kafa travması merkezleri düşünüldüğünde bile verilen herhangi bir tedaviden bağımsız olarak öldüğünü tahmin ediyordu.8 orta-şiddetli kafa yaralanmalarını takiben yüksek ölüm oranlarını ve kalıcı sakatlığa yol açan eksiklikleri azaltabilecek daha etkili ve güvenli müdahaleleri acilen bulmak için bir eylem çağrısı.

Machine Translated by Google

Ayrıca atölye üyeleri tarafından, mevcut tedavilerin hastaya potansiyel olarak zararlı olabilecek ve beyindeki travmanın sonucunu tehlikeye atabilecek yan etkiler sergilediği konusunda sert bir uyarı vardı.8

Bu tür kafa yaralanmaları nın tedavisi şu anda ilerleyici ödem oluşumundan kaynaklanan yüksek kafa içi basıncı nı n (ICP) kontrol altına alınması na, düşük serebral perfüzyonun arttırılması na ve pulmoner sıkıntı nı n düzeltilmesine dayanmaktadır. Ne yazık ki, bir kafa travması ndan sonra tek bir ajan bu sonuçların üstesinden gelemez ve genellikle her bir sorunu ayrı ayrı kontrol etmek için birden fazla terapi gerekir.

Geçmişte kafa travması komplikasyonları nı tedavi etmek ve yönetmek için verilen ilaçlar üre, gliserol ve mannitol gibi ozmotik ajanlardı; ICP'nin kontrolü için, etkisizliği ve artan mortalite nedeniyle kafa yaralanmaları için kontrendike olduğu tespit edilene kadar uzun yıllar verilen steroidler; ve güçlü bir diüretik olan furosemid, daha sonra beyin basıncı nı ve şişmeyi azaltmak için bir tedavi olarak terk edildi. Kafa travmalı hasta hayatta kaldıysa, kabulden sonraki ilk 3 hafta boyunca fenobarbital verildi,9 sonuçlehine değiştirilmiş bir protokol. Şu anda, barbiturate koma, hasta bilinci yerine gelene kadar geçici olarak kullanılmaktadır, ardından barbitürat dozu azaltılır ve geri çekilir. Uyarılmış barbitürat koma kullanmanın temeli, beyne ciddi travma geçirmiş bir hastada serebral kan akışı nı ve metabolik talebi azaltmaktır.

Bununla birlikte, muhtemelen yüksek ICP'deki azalmanın kalıcı olmaması nedeniyle, beyin hasarı nı önlemiyor gibi göründüğünden, barbitürat komanın yararları konusunda tartışmalar artmıştır.10

Barbitürat tedavisi ve barbitürat koma kullanımına ilişkin randomize kontrollü çalışmaların Cochrane analizi, akut şiddetli kafa travması olan hastalarda barbitürat tedavisinin düzeldiğine dair hiçbir kanıt göstermedi.11 Bu analiz, barbitürat tedavisinin hastaların %25'inde kan basıncı nda düşüşe neden olduğu sonucuna vardı. Tedavi edilen hastalarda ve bu ilacın hipotansif yanıtı teşvik etmesi, ICP'yi düşürmeyi ve serebral perfüzyon basıncı nı (CPP) iyileştirmeyi bozacaktır.11 Kafa travmalı hastalarda bilinçdüzeyini izlemeye çalışırken, barbitüratlar bu klinik muayeneye müdahale ettikleri için pratik değildir.

Başlangıçta yüksek ICP'nin kontrolünde etkili olması na rağmen, hipertonik diüretiklerin (üre, mannitol ve furosemid) temel sorunları, tekrar tekrar kullanıldıkları nda yan etkileri ve ayrıca çoklu dozlardan sonra geri tepme ve başvurudakinden daha yüksek ICP oluşturma eğilimleriydi.12,13

Hipotermi kafa travması için bir tedavi olarak önerildi. Hipotermi ICP'yi azaltabilse de, terapötik hipotermi kullanan yüksek kaliteli çalışmaların analizi, serebral perfüzyonda azalma ve yeniden ısınmada morbiditede artış ve yetişkin hastalarda muhtemelen pnömoni riski dahil olmak üzere serebrovasküler rahatsızlıklarla bir ilişki olduğunu göstermiştir.14

Bu ilaçların kafa travması ölümlerinden birkaçını kurtarması na rağmen, iyileşme sonucuyla ilişkilendirilemeyecekleri söylendi.9 Magnezyum sülfat gibi ICP'yi düşürmek için ozmotik ajanlar, beyin cerrahisi pratiğinde ve piyasaya sürülmesiyle zamandan beri onurlandırılmış bir yere sahipti. 1958'de Javid15 tarafından beyin şişmesini tedavi etmek için intravenöz üre, daha iyi ozmotikler arayışına yol açan benzer etkiye sahip yeni bir ilaçtı.

İntravenöz üre akut beyin şişmesiyle mücadelede hala en güvenilir ilaçlardan biri olmaya devam etse de, bir başka ozmotik ajan olan mannitol daha az komplikasyon göstermiştir.

Machine Translated by Google

kafa yaralanmaları nı n tedavisinde etkilidir, ancak etkisi üreninkinin yarı sı kadar kı sadı r (yaklaşı k 4 saat), ayrı ca ciddi kafa travması nda beyin dokusu pO2'sini iyileştirmez ve etkisi beyin ödemi şiddetli olduğ unda o kadar dramatik değ ildir.16

Günümüzde kafa yaralanmaları nı n acil servis yönetimi iç in temel bir kı lavuz, yeterli CPP'nin, yeterli oksijenasyonun sağ lanması ve hatta kı sa veya geç ici hipotansiyon, hipoksi, nöbet, hiperglisemi ve hipokapni atakları nı n önlenmesidir.17 CPP, ICP'nin bir fonksiyonudur ve sistemik daha fazla yapı sal ve işlevsel hasarı önlemek iç in her zaman izlenmeli ve kontrol edilmelidir.18

Şiddetli beyin dokusu travması meydana geldiğ inde, beyin hücreleri tipik bir şekilde yanı t verir. Travmayı takiben nöronlardaki anatomik değ işiklikler iyi çalı şı lmı ştı r ve sodyum akı şı na sekonder sitoplazmik şişme ve membran iyonik regülasyonun başarı sı zlı ğ ı ndan oluşur.19 Bunu karakteristik sitoplazmik eozinofili, ciddi endoplazmik retikulum ve Golgi aygı tı kaybı , kromatin kümelenmesi izler. , periferik kayma ile nükleer küç ülme ve sinaptik distrofi ve nörotransmisyon başarı sı zlı ğ ı na neden olan bir fenomen olan aksonal mikrotübüllerin kaybolması .20

Lokasyonuna ve ciddiyetine bağ lı olarak, beyne yönelik fokal travmatik bir hasar, hipoksi, glutamat eksitotoksisitesi, Ca2+'nı n büyük ve yı kı cı hücre iç i yükselişi, mitokondriyal enerji kaybı , oksijen ve nitrik oksit serbest radikallerinin oluşumu ve bozulmayı indükleyerek iskemik nöronları istikrarsı zlaştı racaktı r. tüm beyin hücrelerini besleyen adenozin trifosfat (ATP) sentezinin bir parç ası dı r.21 İ skemik nöronlar ve glial hücrelerdeki anatomik değ işikliklerle ilişkili biyokimyasal kaskad, kaç nı lmaz olarak ATP üretim başarı sı zlı ğ ı na ve bitişik hipoper kaynaşmı ş nöronlarda nörometabolik enerji krizi.22

Son on yı lda ciddi travmatik beyin hasarı olan hastalar iç in azalan mortalite ve iyileşen sonuç şişmiş bir beyinden oksijenli kanı sı kı ştı rmaya çalı şmanı n kı smi ama eksik başarı sı na bağ landı . Bu plan, ICP'yi izleyerek ve ikincil yaralanma insidansı nı azaltmak iç in serebral hipoperfüzyonun hı zlı tedavisiyle serebral perfüzyonun nicelleştirilmesini gerektirir.
Bu plan, iyi sağ kalı m ve yetersizlik, uzun süreli nörolojik defisitler veya ölüm arası ndaki fark anlamı na gelse de, serebral hipoperfüzyon, beyin ödemi, glutamatı n eksitotoksik salı nı mı ve sitokinler, sodyum ve kalsiyum kanalları nı içeren iyonik hücre kaymaları ve serbest radikal oluşumu. Şiddetli beyin travması ndan kaynaklanan patolojik kaskad sonuç ları nı ve klinik başarı yı ve iyileştirilmiş sonucu ele alabilecek bir ajan var mı ?

SEKONDER YARALANMA VE İ SKEMİ PENUMBRAL NÖRONLAR

Travmatik beyin hasarı , çarpma bölgesinde geri dönüşü olmayan hasarla sonuç landı ğ ı ndan ve çevreleyen dokuda ikincil sinir hasarı na yol açan hücresel ve moleküler süreç leri başlattı ğ ı ndan, ikincil hasarı n patofizyolojisini anlamak, etkili tedavinin geliştirilmesi iç in kritik öneme sahiptir.

Travma bölgesinde meydana gelen hücre ve moleküler hasara ek olarak, çevredeki beyin dokusuna ikincil hasar da elektrofizyolojik olarak geç er.

Machine Translated by Google

daha önce aç klanan nöronlarda anatomik nekrotik değ işiklikler olmadan değ işiklikler.
İ kincil hasar öncelikle azalmı ş serebral perfüzyon, inflamatuar değ işiklikler, düşük serebral enerji metabolizması , eksitatör nörotransmiterlerin salı nı mı ve oksidatif stresi içerir.23,24 Bu hücre ve moleküler anormallikler sadece yaralanma bölgesine eklenmez, aynı zamanda bir alana yol açabilir. beynin bir iskemik penumbral nöron halkası nı n birikebileceğ i yaralanma çekirdeğ ine bitişik.

İ skemik yarı gölgeyi anlatan klasik makalesinde Astrup ve meslektaşları 25 penumbral nöronları n işlevsel bozulma ve onarı lamaz dejeneratif hasar yaşayabileceğ i iki aşamayı kabul etti, genellikle birinci aşama ikincisinden önce gelir.

Bununla birlikte, penumbral nöronlarda onarı lamaz hasar her zaman böyle değ ildir ve en azı ndan embolik inmede, bu nöronları n, örneğ in doku plazminojen aktivatörleri (tPA'lar) gibi intra-arteriyel trombolitikler kullanı larak uygun tedavi ile kurtarı labileceğ i aç kt ı r. . Bu pı htı avcı ları , plazminojenin pı htı parçalanması nı katalize eden ana enzim olan plazmine dönüşümünü hı zlandı rabilir.
Bununla birlikte, tPA tedavisinin dezavantajları ndan biri, embolik inmeden sonra mümkün olduğ unca çabuk, genellikle semptomları n başlaması ndan sonraki 4½ saat içinde uygulanması gerektiğ idir.26

Bu kı sa fı rsat penceresi, çoğ u hasta inme semptomları nı n başlaması ndan sonra tı bbi yardı m aramak için bu sürenin ötesinde beklediğ inden, kişilerin sadece %3'ünün tPA tedavisi için uygun olduğ u anlamı na gelir. tPA'ları n bir diğ er ciddi dezavantajı , beyinde kanama riskidir ve felçten kaynaklanan birincil hasarı kötüleştirir.

Kanama riski nedeniyle, tPA bildiğ imiz herhangi bir travmatik beyin hasarı denemesinde değ erlendirilmemiştir, ancak trombosit fonksiyonundaki bozuklukları gidermek için başka ajanlar kullanı lmı ştı r ve bu da kafa travması nı takiben hiperagregabiliteye yol açmaktadı r.27

İ skemik yarı gölgedeki nöronlar, bir inme veya lokal beyin travması nı takiben kritik derecede normalin altı nda olan beyin perfüzyonunun bir sonucu olarak oluşur.28 Bu yarı gölgeli nöronlar yapı sal bütünlüklerini korurlar ancak normal fonksiyonları nı kaybederler.29
Bu nedenle penumbral bölge, işlevsel olarak sessiz bir nöron popülasyonudur. Penumbral nöronları n fizyolojik sonucu, iskeminin derecesine ve süresine bağ lı dı r.30 İ skemik penumbranı n, beyin travması nı takiben lokal serebral kan akı mı 12 ila 18 mL/100 g doku/dk arası nda düştüğ ünde ortaya ç kt ığ ı bildirilmiştir.31 Aşağ ı da 12 mL/100 g doku/dk, doku onarı lamaz şekilde hasar görür ve kı sa sürede ölür.31

Normal serebral perfüzyon hı zla geri yüklenmezse, penumbral nöronları n ölme olası lı ğ ı daha yüksektir. Bununla birlikte, penumbral nöronları n azalmı ş bir kan akı şı kaynağ ı ndan ölmesinden önceki bekleme süresi değ işkendir ve ilgili yaralanmanı n türüne, şiddetine, etkilenen beynin bölgesine ve diğ er birçok sabite bağ lı dı r. Penumbral nöronları n saatler, günler, aylar ve hatta bir yı ldan fazla canlı kaldı kları bildirilmiştir.32-34 Travmatik beyin hasarı sı rası nda astrositler reaktif hale gelir ve hücre dı şı glutamatı n aşı rı üretimi yoluyla eksitotoksisite üretmek için proinflamatuar sitokinleri arttı rı r. Bu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aktivasyonundan nöronal ölümü destekleyen bir durum olan beyin ödemi ve şişme ile sonuçlanı r.

Ek olarak, Janus kinazı n aktivasyonu ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon sinyal yolunun aktivatörü, en önemli dönüştürücü sinyallerden biridir.

Machine Translated by Google

sitokinlere, özellikle proinflamatuar interlökin-6 sitokin ailesine yanıt olarak hücre yüzeyinden çekirdeğe.36 Janus kinaz ve sinyal transdüser ve transkripsiyon sinyal yolunun aktivatörü, rapor eden çalışmalar nedeniyle günümüzde birçok araştırmanın odak noktası dır. beyin iskemisi, beyin travması ve omurilik yaralanması nın (SCI) patofizyolojisindeki rolü.37,38

Birincil travmatik beyin hasarı önlenemediğinde, ikincil yaralanmaları n uygun nöroprotektif stratejilerle sınırlandırılması gerektiği açıktır. Bununla birlikte, mevcut ilaçtedavileri genellikle bunu tutarlı veya etkili bir şekilde yapamamaktadır.39

Farmakoterapinin beyin travması nı takiben kurtarılabilir nöronları kurtarma ve bu tür yaralanmalardan kaynaklanan niceliksel hasarı durdurma veya tersine çevirme yeteneği hala zor ve son derece sınırlı .

Yakın tarihli bir Cochrane Sistematik İnceleme Veritabanı ve Cochrane Injury Group, ciddi kafa travması ile ilgili ilaçtedavisi çalışmaları nı analiz eden kapsamlı bir literatür araştırması yaptı . Araştırma, büyük ölçüde deneme ilacı nın etkinliğinin belirsizliği nedeniyle bu klinik denemelerin çoğunluğunun yalnızca az sayıda hastayı kapsadığı sonucuna vardı .40 Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, bu klinik denemelerin kalitesi aşağıyukarı sorgulanabilir olarak kabul edildi.40

Bu nedenle beyin travması , felç Alzheimer hastalığı (AH) ve SCI tedavisinde kullanılan dimetil sülfoksitin (DMSO) etkilerinin hak ettiği klinik ilgiyi göreceğine dair bir beklenti var. Beyin travması , felç AD ve SCI birleştirildiğinde, yetişkin Amerikalıları n %8'ini ve yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 milyondan fazla kişiyi etkileyen bir bozukluk bloğunu temsil eder.

Burada gözden geçirilen bulgular, travmatik beyin hasarı ve diğer CNS hakaretlerini takiben pozitif terapötik etkilerini açıklayabilecek bir dizi biyolojik etkiye sahip çok sıradışı bir molekülü ortaya çıkaracaktır.

DENEYSEL BEYİN TRAVMADA DMSO

DMSO'nun travmatik beyin hasarı nın sonucunu iyileştirmede uyguladığı etki(ler) mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte, DMSO'nun beyin travmalı hasta veya hayvanın yönetiminde faydalı olabilecek bir dizi özellik gösterdiği rapor edilmiştir. Örneğin, DMSO, kan basıncını değiştirmeden serebral kan akışını arttırır,41,42, rebound etkisi olmadan ICP'yi hızla azaltır,43-46 , kardiyak hızı veya çıktıyı etkilemeyen güçlü bir diüretiktir,41,42 serebral ödemi azaltır,47,49 sodyum kanalı aktivasyonunu bloke eder,50,51 güçlü bir serbest radikal süpürücüdür,52,53 glutamat eksitotoksik nöron ölümünü önler,54 Janus kinazını ve sinyal transdüserini ve aktivasyonu beyin iskemisini takiben eksitotoksik sitokinler tarafından indüklenebilen transkripsiyon sinyal yolunun aktivatörünü düşürür ,55 ve NMDA AMPA ile indüklenen (NMDA, N-metil-d-aspartat; AMPA, alfa-amino-3-hidroksi-5-) baskılar metilizoksazol-4-propionat) iyon akımları ve nöronlara zarar verdiği ve nöronları öldürdüğü bilinen aşırı kalsiyum akışı .54,56 Ek olarak, DMSO'nun hücre zarları üzerinde koruyucu ve stabilize edici bir etkisi vardır57-59 ve genellikle orta ila -ciddi beyin travması .60–62

DMSO için daha önce listelenen biyolojik eylemler, travmatik beyin hasarı , felçveya nörodejeneratif koşullar dahil olmak üzere CNS yaralanmaları ile ilişkili hücresel-moleküler olayları incelememizle ilgilidir, çünkü bu olaylar genellikle şunları içerir:

Machine Translated by Google

sodyum kanalı aktivasyonu, serbest radikal oluşumu ve NMDA-AMPA ile indüklenen iyon kanalları ve hücre ölüm yolları nda kalsiyum sinyallemesini içeren glutamat eksitotoksik sinyalleşme.50,51,54,61 DMSO tarafı ndan modifiye edilen bu hücresel-moleküler eylemler, ayrı ntılı olarak tartışılacaktır. Bu bölümün bu bölümü ve Bölüm 9'da Bölüm 9, beyin yaralanmaları nda DMSO'nun temel araştırması nın beyne çeşitli zararlar veren insanlara nasıl başarılı bir şekilde uygulandığı nı detaylandıracaktır.

DMSO'nun travma sonrası beyin ödemini düşürmesi dışı nda hücresel ve hücre altı biyolojik etkilerinin, kafa yaralanmaları nın tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan mannitol ile ilişkili olduğunun bilinmediğini belirtmek önemlidir. Bu, ciddi, kapalı kafa travması olan hastalarda kullanıldığı nda DMSO tedavisinin mannitolden daha etkili ve daha güvenli olduğunun gösterilmesinin nedenlerinden biri olabilir.44,45

DMSO ile ilk çalışmalar ilk olarak 1970'lerin başı nda Chicago Üniversitesi Nöroşirürji Bölümünde Jack de la Torre liderliğindeki bir araştırmacı ekibi tarafı ndan gerçekleştirildi. DMSO'nun, düzinelerce başka potansiyel olarak değerli bileşik arası nda bir hayvan kafa travması modeline karşı test edilmek üzere nasıl seçildiğinden bahsetmeye değer. O zamanlar, Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafı ndan finanse edilen yaklaşık bir düzine kafa travması merkezi vardı ve bu merkezlerin çoğu, artan kafa travması insidansı nı ele almak için umutsuzca yeni ajanlar arıyordu. Bu kafa yaralanmaları, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda düşmelerden meydana geldi. Otomobil kazaları da kafa travması nedenleri listesinde üst sıralarda yer aldı.

1970'lerin başı nda emniyet kemerleri yaygın olarak kullanılmadığı ndan, esas olarak düşmeler ve araba kazaları ndan kaynaklanan hızlanma-yavaşlama beyin hasarı ndan yılda yaklaşık 50.000 ölüm kaydedildi. Bu ölümlerin çoğu, genellikle hastaneye yatışları takip eden birkaçgün içinde, beyin yaralanması nı takip eden komplikasyonlardan meydana geldi. İster çocuk ister yetişkin olsun, ciddi bir kafa travmalı hastayı kabul ettikten sonra acil serviste çalışan personelin hayal kırıklığı, o sırada mevcut olan ve bazen işe yarayan, ancak daha sık olmayan tedavilerin tutarsız doğasıydı.

1971 yılı nda Chicago Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı 'nda iki haftada bir yapılan araştırma toplantısı nda, fakültenin bir üyesi olan Jack de la Torre tarafı ndan şiddetli kafa travmalı deney hayvanları nda test edilmesi için olası bir ajan olarak DMSO önerildi. . Nöroşirürji şefi Sean Mullan tarafı ndan bu önerinin arkası ndaki nedenler sorulduğunda de la Torre, DMSO'nun güçlü bir idrar söktürücü, iltihap önleyici ve hücre zarı nı donma hasarı na karşı koruyucu olarak benzersiz özelliklerine dikkat çekti. artan ICP'den kaynaklanan serebral ödem birikimini potansiyel olarak önleyebilir. Araştırma projesi onaylandı ve kısa bir süre sonra al yanaklı maymunlarda travmatik beyin hasarı nı içeren ilk deney dizisi planlandı. Jack C. de la Torre'nin canlı bir anlatımı, bir meslektaşına yazdığı mektupta, bu yıkıcı beyin hasarı nın birincil tedavisi olarak tek bir akut intravenöz DMSO dozunu takiben ilk deneyde neler olduğunu anlattı.

> 1971 yılı nın Mart sabahı Chicago'da havanın çok soğuk olduğunu hatırlıyorum. Billings Hastanesi'nin ikinci katı nın bir köşesine tıklıp kalmış teknisyenim ve ben, ortamdaki herhangi bir değişikliği tespit etmek için kurulmuş sayısız kablo, tel ve elektronik monitörle mücadele ediyorduk. masanın üzerinde yatan beyin yaralı hayvan. Yeni atanan bir Yardımcı Doçenttim

Machine Translated by Google

Akademisyenlerdeki en düşük profesörlük derecesi olan Chicago Üniversitesi'ndeki Nöroşirürji Anabilim Dalı 'na. Benim için akademik yol, 200'den fazla yayın, altı kitap ve ders vereceğim yüzlerce uluslararası tıp konferansını içeriyordu.

beyin ve omurilik yaralanmaları hakkında. Ancak o Mart sabahı aklımda tek bir şey vardı. Hayvan, bu amaçiçin hiçtest edilmemiş yeni bir ilaçverildiğinde ciddi bir beyin travması ndan kurtulabilecek mi? Olası lıklar iyi değildi. ABD'deki yedi Kafa Yaralanma Merkezinden biri olmanın bir parçası olarak, bu genellikle ölümcül yaralanmaya fayda sağladığı bilinen düzinelerce değersiz tedaviyi zaten test etmiştik. Ve o sabah... "Bak, bak, şuna bak...!!" dediğinde aramaya devam ederdik. Ben ilacı damardan uygulamamı bitirirken teknisyenimin gözleri hayvandan kaydı. Heyecanla izleme çizelgelerini işaret etti. Kardiyak çöküş, solunum durması, düz bir EEG ve kesin ölüm yerine, çizelgeler çılgına dönüyordu, kalp ritmi sabitlendi, solunum önce devasa solukluklarla, sonra düzenli, normal, nefes alma düzeninde geri döndü. Beyin hücre aktivitesini izleyen elektroensefalogram, tam güçe geri döndü ve yaralanmanın son aşamaları nda duran beyne kan akışı yeniden akmaya başladı ve neredeyse ölü olan beyni canlandırdı. Sanki Tanrı 'nın eli bir şekilde hayvanın alnına dokunmuş gibiydi. 'İnanmıyorum' diye kekeledim. Ama bu doğruydu. Omurgamda bir karıncalanma hissettim çünkü neredeyse ölü bir hayvanın bu yeniden uyanışı, tıbbi bir atılımın tüm işaretlerini taşıyordu. İlaçdimetil sülfoksit veya kısaca DMSO idi, yıllar önce bir ağrı losyonu ve anti-inflamatuar ajan olarak kullanılıyordu.

Önümüzdeki 8 yıl içinde Chicago Üniversitesi laboratuvarları nda dimetil sülfoksit hakkında keşfedeceğimiz ve yayınlayacağımız şey, tıbbi terapötikler alanında şok dalgaları göndermesi gereken basit bir molekülün farmakolojik etkileri olacaktır. Yıkıcı beyin ve omurilik travması nın tedavisinde yüzyıl. Bunun yerine, keşif, hayat kurtarma potansiyeli ve dimetil sülfoksit ve benzer ajanları n diğer kullanımları nı ortaya çıkarması gereken devam eden araştırmalar, unutulmuş tıbbın kasası nda sessizce dinlenmeye bırakıldı. Makul bir açıklamaya meydan okuyan şaşırtıcı bir paradokstu ve bu güne kadar hala benim için belirsizliğini koruyor.

Bazı kafa travması merkezlerinin araştırma laboratuvarları nda kullanılan al yanaklı maymunlarda akut kafa yaralanması nı simüle eden model, progresif beyin kompresyonu ve artan ICP üretmek için temporoparietal bölgeye yakın bir kraniyal çapak deliği yoluyla ekstradural olarak yerleştirilen bir intrakraniyal balondan oluşuyordu. Bu yaralanma, motorlu araçkazaları ndan kaynaklanan hızlanma-yavaşlama yaralanmaları nda yaygın olan genişleyen ekstradural hematomu simüle etti ve provoke etti. Bu tür yavaş gelişen kompresyon yaralanması aynı zamanda düşme, saldırganlık ve sporla ilgili yaralanmalarda da görülür. Ekstradural boşluğa yerleştirildikten sonra, balon solunum durması na ulaşılana kadar 0,2 mL su artışlarıyla yavaşça genişletildi. Her tedaviden bir saat sonra balonun basıncı açıldı.63 Daha sonra, laboratuvarları mızda kafa travması için test edilen steroidler ve hipertonik ajanlar da dahil olmak üzere başka hiçbir ajanın DMSO ile görülen dramatik etkilere sahip olmadığını keşfettik.

De la Torre tarafından yapılan ilk deneylerde,63 40 maymun üçgruba ayrıldı (Tablo 8.1). Grup 1, 1 g/kg üre aldı; Grup 2, 2 g/kg %50 DMSO çözeltisi; ve Grup 3, deneysel tedavilerle aynı hacimde fizyolojik tuzlu su. Tüm ilaçlar intravenöz olarak 8 mL/dk hızında verildi. Maymunlarda genişleyen ekstradural lezyona sekonder beyin şişmesi üzerinde DMSO veya üre kullanan sonuçlar, üre ile tedavi edilen 15 maymundan 10'unun hayatta kaldığını (%33 ölüm oranı) ve

Machine Translated by Google

TABLO 8.1

Epidural Balon Sıkıştırma

Tedavi	Sayı	hayatta kalanlar	% Mortalite
Tuzlu (işlenmemiş)	10	0	100
Üre	15	10	33
DMSO	15	14	7

Notlar: Rhesus maymunlarında epidural hematomu simüle eden epidural balon kompresyonunun sonuçları. Mortalite, travmayı takiben 24 saatlik hayatta kalma anlamına gelir. 4 üre ve 1 DMSO ile tedavi edilen hayvanda nörolojik eksiklikler görüldü. Diğer tüm kurtulanlar 2 hafta boyunca sorunsuz bir şekilde iyileşti.

24 saat sonra bu hayvanların muayenesi, hayatta kalan 4 kişinin sağ tarafta parezi, eşit olmayan gözbebeği boyutu (anizokori) ve genel uyuşukluk olduğunu gösterdi.63

DMSO ile tedavi edilen maymunlardan 14'ü hayatta kaldı (%7 ölüm oranı) ve hayatta kalan 1'i sadece hafif sağ taraf parezisi gösterdi. Fizyolojik tuzlu su ile tedavi edilen maymunlarda, 10 hayvandan 9'u yaralanmadan sonraki bir saat içinde öldü (%90 ölüm oranı), hayatta kalan tek bir kişi ciddi nörolojik bozukluklar gösterdi ve ertesi gün öldü.63 Solunum, sistemik arter basıncı, karotis kan akışı, ICP ve elektroensefalografi (EEG), beyin kompresyonunun son noktası sırasında önemli ölçüde değiştirildi, ancak iyileşme üzerine açıkları olmayan hayatta kalan maymunlarda taban çizgisine geri döndü.

Ortalama olarak, yaralanmadan önce her hayvana yerleştirilmiş bir pial penceresinden görülen kortikal kan akışı, DMSO ile tedaviden 23 dakika sonra ve üre ile tedaviden 45 dakika sonra normale döndü. DMSO uygulamasından sonraki bir saat içinde tüm maymunlardan bol miktarda idrar atıldı ve üre tedavisinden sonra önemli ölçüde daha az miktarda idrar atıldı.63,64

Üre veya DMSO ile tedavi edilen maymunlarda görülen tüm nörolojik kusurlar geçiciydi ve deneysel kafa yaralanmasından 1 ila 5 hafta sonra iyileşme gözlemlendi.63,64 İnsan olmayan primatlarda yapılan bu dikkate değer çalışma, umut verici yeni bir ajan olan DMSO'nun, o sırada tercih edilen klinik ilaçolan üreden önemli ölçüde daha etkiliydi ve şu anda ciddi, kapalı kafa travması için kullanılıyordu63,64
(Tablo 8.1). Burada ve Bölüm 9'da gözden geçireceğimiz gibi, daha ileri çalışmalar, beyindeki ciddi travmayı yönetebilecek, DMSO adlı güvenli ve oldukça etkili bir ajanın bulunduğuna dair bu gözlemleri doğruladı ve genişletti.

Bölüm 9'da görüleceği ve tamamıyla tartışılacağı gibi, beyin kompresyonuna maruz bırakılan ve sonuçolarak beyin şişmesine neden olan al yanaklı maymunların DMSO tedavisi ile elde edilen sonuçlar, birkaçpilot klinik deneyde ciddi kapalı kafa yaralanmalarına maruz kalan insanlara uygulandı. Bu denemelerden elde edilen bulgular, DMSO ile tedavi edilen birçok hastada hayatların kurtarıldığını ve nörolojik defisitlerin en aza indirildiğini açıkça göstermiştir. Bu nedenle, deneysel rhesus maymunlarında indüklenen deneysel beyin travması, sonunda düzenleyici kurumlar tarafından onaylandığında DMSO kullanarak ciddi, kapalı kafa travması geçiren milyonlarca hayatı kurtarma potansiyeli göz önüne alındığında ödenen bir bedeldi.

Hayvanlarda intravenöz enjeksiyonlar için saf %100 DMSO'nun kullanılması ve saklanması, gelecekteki çalışmalar için bazı yararlı önerilerde bulunulması na izin verdi.64 Bir gözlem

Machine Translated by Google

Deneyler sırasında kullanılan arteriyel kateterler ve iğne göbekleriyle ilgili. Örneğin, polikarbonat, polistiren, stiren akrilonitril ve polivinil klorürden yapılmış arteriyel kateterlerden kaçınılması gerekiyordu çünkü DMSO bu ürünleri kısmen çözebilir veya kimyasal olarak süzebilir. DMSO'nun geleneksel veya lineer polietilen, polivinil klorür, polipropilen ve teflon kateter sistemleriyle kullanımı güvenli bulundu ve bu plastikleri kullanan ürünlerde tek kullanımlık iğnelerde göbekler de vardı .64

Bu çalışmalardan ortaya çıkan bir soru, DMSO'nun plastikleri çözme potansiyeliydi. Amerika Birleşik Devletleri'nde, çoğu intravenöz torba ve tüp, DMSO ile kullanımı güvenli olan polivinil klorürden yapılmıştır.

Chicago Üniversitesi nöroşirürji ekibi tarafından yayınlanan DMSO hakkında ön raporlar, aşağıdaki metinde inceleyeceğimiz gibi, diğer CNS yaralanmaları nı hedefleyerek bu bulguları denemek ve genişletmek için yeterince cesaret vericiydi. Bu bulgular ayrıca diğer bağımsız grupları DMSO'nun diğer beyin yaralanmaları ndaki potansiyelini incelemeye teşvik etti.

Bir ilaç klinik bir durum için tercih edilen birincil ilaca karşı deneysel olarak test edildiğinde ve standart tedaviden üstün olduğu rapor edildiğinde, genellikle yeni ilacın yararları nı doğrulamak veya doğrulamamak için diğer araştırmacılar tarafından yapılan bir müfredat dışı araştırma telaşı takip eder. Olası beyin hasarı tedavilerini araştıran diğer araştırmacılar tarafından DMSO üzerine yapılan bu araştırma çalışmaları telaşı , kısa süre sonra Chicago Üniversitesi araştırmacıları tarafından bildirilen verileri doğruladı .

İlk olarak, bir tavşan modeli kullanılarak ölümcül ICP ve müteakip beyin ödeminin kontrolünde DMSO'yu test etmek için San Diego, California Üniversitesi'nden üçbölümlü bir çalışma yapıldı .42 Tüm hayvanlar EEG aktivitesi, ICP, santral venöz basıncı, sistemik arter basıncı ve beyindeki su içeriği. Hayvanlar, önceden sıvı nitrojen içinde soğutulmuş bir sonda kullanılarak 90 saniye süreyle dondurulan dairesel bir parietal korteks alanına sahipti. Bu lezyon, yüzeyde ve korteksin birkaçmilimetre altında tutarlı bir lokalize nekroz ve kanama alanı yarattı . Hayvanlara Evans mavisi enjekte edildiğinde, boyanın sadece kriyojenik lezyon grubunda lezyon bölgesinin hemen ötesinde ekstravaze olduğu gözlemlendi ve her tedaviden sonra boya yayılımının ölçülmesine izin verildi.42 1 g/kg uygulamadan sonra EEG aktivitesinin olduğu bulundu. Kriyojenik lezyondan 24 saat sonra verilen %10'luk bir DMSO solüsyonu, tedavi edilmeyen lezyonlu hayvanlara kıyasla tedavi edilen altı hayvandan beşinde voltajda ve yavaş dalga sayısında bir gelişmeydi. ICP, DMSO'dan 5 dakika sonra, sadece tedavi edilmemiş lezyonlu hayvanlarda yükselen merkezi venöz basınçta hiçbir değişiklik görülmeden önemli ölçüde azaldı .

Beyin suyu içeriği DMSO'dan sonra her iki yarıkürede önemli ölçüde azaldı ve tedavi edilmemiş kriyojenik lezyonlu hayvanlarda arttı . Bu çalışma, kriyojenik bir lezyondan sonra DMSO'nun sistemik arter basıncını , beyindeki su içeriğini ve merkezi venöz basıncı stabilize ettiğini ve tedavi edilmemiş lezyonlu hayvanlara kıyasla serebral perfüzyonu artırırken ICP'yi azalttığı sonucuna varmıştır.42

Bu kriyojenik lezyon çalışması , DMSO'nun etkili olabilen ve elektrolit ve sıvı dengesini koruyan değişken dozlarda toksik beyin ödemini azaltma yeteneğini daha fazla test etmek için San Diego grubu tarafından ikinci bir çalışmaya yol açtı .43 Aynı tavşan modeli ve kriyojenik lezyon kullanıldı . ve bulgular intravenöz bolus olarak verilen 1 g/kg %10 DMSO solüsyonunun ICP'yi azaltmada 1 g/kg %40 DMSO bolusu kadar etkili olduğunu, yani kırmızı hücre hemolizini oluşturabilecek bir doz olduğunu gösterdi.

Machine Translated by Google

Bu yazarlar, %10 bolus DMSO'nun kırmızı hücre hemolizini önlediğini, aynı zamanda merkezi venöz basıncı ve aşırı sıvı yüklenmesini artıracağını bulmuşlardır. Ancak yazarlar, 1 saat boyunca sürekli olarak 2 g/kg %20 DMSO infüzyonu verildiğinde santral venöz basınçartışı ve aşırı sıvı yüklenmesi yan etkilerinin önlenebileceğini belirlediler. Bu yaklaşım %10'luk bolus enjeksiyonları kadar etkili görünüyordu.65 Çalışma tüm tedavilerden 1 saat sonra sonlandırıldığından, başı kapalı yken hızlı ekstradural hematom gelişen bir hastada bolus mu yoksa yavaş infüzyonun mu tercih edileceğine karar vermek zordu. incinme. Optimal intravenöz DMSO dozu, bir beyin hasarını en iyi nasıl tedavi edileceğini inceleyen sonraki klinik ve deneysel çalışmalarda tartışmalı bir engel haline gelecektir.

Optimal bir konsantrasyonda intravenöz bolus veya yavaş infüzyon olarak verilen DMSO'nun bu açmazı, Bölüm 9'da göreceğimiz gibi, Türk araştırmacılar tarafından DMSO kullanılarak ciddi kapalı kafa travmalı hastaları tedavi eden iki klinik pilot çalışmada nihayet çözüldü.44,45

San Diego araştırmacıları 43a tarafından yürütülen üçüncü çalışma , birinci ve ikinci çalışmalarda kullanılan aynı kriyojenik tavşan beyin travması modelini kullanarak DMSO'nun infüzyon süresini 1 ila 3 saat arasında uzatmaya odaklandı . Bu deney, kriyojenik lezyondan 24 saat sonra verilen 2 g/kg %20 infüzyon dozunda DMSO'nun, ikinci çalışmada bildirildiği gibi 1 saat yerine 3 saatin üzerinde verildiğinde ICP'yi hala düşürüp düşürmediğini ve diğer yan etkileri azaltıp azaltmadığını incelemiştir.

Sonuçlar, 3 saatlik bir süre boyunca infüze edilen DMSO'nun ICP'yi tedaviden önce 12,9 mm Hg'den 45 dakika sonra 7,3 torr'a ve 3 saat sonra 4,2 mm torr'a önemli ölçüde düşürebildiğini gösterdi. Sistemik arter basıncı ve merkezi venöz basınç, DMSO infüzyonu sırasında ve sonrasında değişmeden kaldı .43a Beyin elektrolit sodyum ve potasyum seviyeleri, DMSO'dan sonra lezyonlu ve lezyonsuz kontralateral hemisferlerdeki her iki elektrolitte de tedavi edilmemiş lezyonlu hayvanlara benzer bir azalma gösterdi.

San Diego çalışmaları , hacim aşırı yüklenmesi, potasyum beyin seviyelerinde artış ve artış gibi DMSO'nun olası yan etkilerini azaltmak için daha optimal bir yaklaşım olarak 3 saatlik bir süre boyunca verilen %20'lik bir çözelti içinde 2 g/kg'da optimal bir DMSO dozu belirledi. kırmızı kan hücresi (RBC) hemolizi.65 Şiddetli beyin hasarı geçiren insan hastalarda optimal DMSO dozunun, suda %5 dekstroz ile karıştırılmış %28'lik bir solüsyonda 1 g/kg olduğunu biliyoruz.44,45

DMSO'nun yüksek intravenöz dozları nın hızlı bir bolusundan sonra görülen brüt hemolizin, böbrekler de dahil olmak üzere organ hasarını içermeyen geçici bir yan etki olduğu gösterilmelidir.66 Yüksek hızlı DMSO dozlarından sonra hemoliz, DMSO'nun kesilmesinden sonra her zaman kaybolan reaksiyon.

Bu, 9 gün boyunca tekrarlanan yüksek dozlarda DMSO (3 g/kg %40) verilen ve 4 ay boyunca izlenen rhesus maymunlarında kan kimyası , hematoloji, idrar, oküler, nörolojik ve kardiyovasküler sistemleri izleyen patolojik bir çalışmada gösterilmiştir. 65 Çalışmanın sonunda, tüm hayvanlara brüt ve mikroskobik patolojik incelemeler dahil olmak üzere ölüm sonrası analizler yapıldı . Bu veriler normal fizyolojik salin verilen hayvanlarla karşılaştırıldığında, çalışılan parametrelerin hiçbirinde önemli veya uzun süreli değişiklikler kaydedilmedi.66

San Diego grubu tarafından yapılan üçbölümlü çalışma ayrıca DMSO'nun sistemik basıncı veya merkezi venöz basıncı etkilemeden ICP'yi önemli ölçüde azaltabileceğini gösterdi.

Machine Translated by Google

lezyonlu yarı mkürede beyin su içeriği ini düşürürken. Bu çalı şmalar ayrı ca, 3 saatlik bir süre boyunca 2 g/kg %20 DMSO solüsyonunun yavaş infüzyonunun, ICP'yi düşürmede, bolusta görülen brüt hemoliz olmadan, 1 g/kg %40 DMSO bolusu kadar etkili olduğ unu ileri sürmüştür. .42–44

Bu sonuç lokal nekroz ve kanamanı n hemen geliştiğ i ve genişlemeyen bir lezyon olarak kaldı ğ ı kortekstek kriyojenik bir lezyon için muhtemelen geçerli olsa da, bu durum nispeten daha yavaş gelişen epidural hematom (ayrı ca ekstradural hematom olarak da adlandı rı lı r) için geçerli değ ildir. kafatası na ve meninkslere ciddi künt travma.

Ekstradural veya epidural hematom, genellikle bir arter olan bir kan damarı nda yı rtı lma olduğ unda meydana gelir ve bu daha sonra dura mater ile kafatası nı n iç duvarı arası ndaki boşluğ a kanar. Epidural hematom genellikle 4-8 saatte zirveye ulaşabilen ve durayı ayı rabilen ve malign beyin ödemi oluşumunu tehdit eden ve ayrı ca ikincil beyin hasarı ve ölümü indükleyebilen genişleyen bir kitledir. Bu, bir beyin travması hastası nı n acil servise gelişinin hı zlı bir değ erlendirme gerektirdiğ i ve genişleyen bir epidural hematom bulunursa, hı zlı cerrahi tahliyenin zorunlu olduğ u anlamı na gelir. İ laçtedavisi genellikle refrakter yüksek ICP saptandı ğ ı nda düşünülür.67,68 Bu, beyin ödemi varsa, artan ICP'yi ve başarı sı z serebral perfüzyonu kontrol etmek için bir antiödem ilacı nı n hı zlı intravenöz infüzyonunun (hı zlı damla veya bolus) uygulanması gerektiğ i anlamı na gelir. 66

Kriyojenik lezyon modeli, DMSO ve pentobarbitalin akut etkisini karşı laştı ran San Diego araştı rmacı ları tarafı ndan tekrar kullanı ldı .

DMSO, %10'luk bir çözelti içinde intravenöz bolus ile 1 mg/kg verildi ve pentobarbital 40 mg/kg, 30 dakikalı k bir infüzyonla intravenöz olarak uygulandı . Merkezi venöz bası nç değ işmeden hem DMSO hem de pentobarbital tarafı ndan ICP'nin hı zla düşürüldüğ ü bulundu. Tedavilerin farklı olduğ u nokta, sistemik arter bası ncı nı n DMSO tarafı ndan değ il pentobarbital tarafı ndan düşürülmesiydi; bu, barbitürat tarafı ndan muhtemelen serebral perfüzyonda bir azalmaya neden olan bir sonuçtu.

Tavşanlarda kriyojenik bir beyin lezyonundan sonra ICP'yi düşürme ve beyin ödemini azaltmada DMSO'nun etkisinin fizyolojik temelini bulmak için, 2 g/kg/saat DMSO %20 infüzyonundan önce ve sonra 2 saat veya 1 g/saat için beyin kan akı şı ölçülmüştür. kg DMSO bolusundan önce 20 mg indometasin, bir nonsteroid antiinflamatuar ajan ve bir seçici olmayan prostaglandin (PG) sentaz inhibitörü bolusu gelir.65 Sonuçlar, indometasin yokluğ unda DMSO bolus enjeksiyonunu takiben serebral Kan akı şı nı , ICP'nin sürekli düşmesine rağ men 30 dakika sonra bir düşüş izledi.

Serebral kan akı şı nı n bu yükselişi ve paradoksal düşüşü, DMSO'nun ICP'nin hala düşük olduğ u ve infüzyon boyunca serebral kan akı şı nı n tutarlı bir şekilde yükseldiğ i yavaş bir infüzyon olarak verildiğ inde gözlenmedi. DMSO infüzyonundan 15 dakika önce indometasin verildiğ inde, 60 dakika geçene kadar serebral kan akı şı hemen artamadı , bu bir DMSO bolusundan önce indometasin verildiğ inde gözlenmedi. Yazarlar, DMSO infüzyonundan hemen sonra ICP'yi azaltma etkisinin, DMSO'nun beyin suyunu hı zla çı karma ve sonuçolarak beyin bası ncı nı düşürme yeteneğ inden kaynaklanmı ş olabileceğ i sonucuna varmı şlardı r. alan hayvanlarda bolus DMSO'dan sonra 60 dakika boyunca indüklenen serebral kan akı şı ndaki azalma

Machine Translated by Google

indometasin, ICP'nin hızla düştüğünü ve serebral kan akış düzeylerini etkileyen bir faktör olmadığını gösterir.65

Başka bir açıklama, indometasinin PG'lerin sentezini kontrol eden siklooksijenaz yolunu inhibisyonunun, DMSO'nun serebral kan akışını artırmak için serebral endotelyumdaki E1 veya I2 gibi vazodilatör PG'leri uyarma yeteneğini geçici olarak bloke edebilmesi olabilir.70-72

BEYİN HASARINDA SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, dış yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren ve bu atomu oldukça reaktif hale getiren atomlardır. Bu oldukça reaktif süreç, serbest radikalin kararlı hale gelmek için sağlıklı bir molekülden bir elektron çalmasıyla gerçekleşir. Bunun yerine, orijinal serbest radikal, zincirleme reaksiyonla sonuçlanan yeni bir serbest radikal oluşturur. Mitokondride ATP üretimi sırasında serbest radikaller üretilebilir.

Bu serbest radikaller, süper oksit anyonu ve hidroksil radikalleri dahil olmak üzere ROS oluşturmak için mitokondriden sızabilir. Serbest radikaller, hücre hasarı oluşturmak için bir dizi biyolojik yol kullanır. Örneğin, serbest radikaller hücre DNA'sının nitrojenli bazlarına saldırır ve burada hasarlı mutasyonlar meydana gelebilir ve oksidatif fosforilasyonun gerçekleşmesini önleyerek hücrenin enerji metabolizmasını beslemek için ATP üretmesini engeller. Mitokondriyal disfonksiyonu takiben azalan enerji üretiminin varlığında hücre hasarının onarımı, ikincil hasarı teşvik ederek hücre hasarını şiddetlendirir.73

İnsanlarda veya hayvanlarda beyin travmasını takiben ikincil yaralanma, ek olarak daha fazla beyin mitokondrisine zarar verebilen bir dizi patofizyolojik basamakla karakterize edilir. Bu basamaklar, nöronların hücre içi kalsiyum akışı ile eksitotoksik uyarıcı nörotransmitter seviyelerine, ROS'a, programlanmış hücre ölümüne katılan peptitlerin üretimine ve mitokondriyal disfonksiyon ve gecikmiş hücre ölümünün birincil aracısı olan glutamat oluşumuna maruz kalmasını içerir.74

Aşırı serbest radikal üretimi, hücre zarları, lipidler ve nükleik asitlerle, sağlıklı hücrelerdeki proteinlerin dengesini bozabilecek ve bu hücrelere zarar verebilecek veya onları öldürebilecek bölgeye özgü bir şekilde reaksiyona girebilir.75

Serbest radikaller, bağışıklık sistemi içinde bazı yararlı işlevleri yerine getirmelerine rağmen, aşırı üretimleri ölümcül toksik oksidasyona veya oksidatif strese neden olabilir.76
Beyin, yaralanmayı takiben oksidatif strese karşı özellikle savunmasızdır ve bu nedenle birçok araştırma, travmatik veya iskemik beyin hasarından sonra serbest radikal hasarının nasıl durdurulacağı veya tersine çevrileceği üzerine odaklanmıştır.

Toksik serbest radikallerin beyin travmasındaki rolü geçmişte çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur ve bu reaktif moleküllerin neden olduğu birincil ve potansiyel olarak ikincil hasarları nötralize etmek için birçok tedavi sunulmuştur.

Bununla birlikte, oksidatif ürünler üreten serbest radikalleri bloke etmeye odaklanarak beyin travmasını takiben ikincil hasarı kontrol etmeye yönelik terapötik stratejiler etkisiz kalmaktadır.77

Bununla birlikte, DMSO kullanılarak travmatik beyin hasarının klinik öncesi modellerinde yürütülen çalışmalar, serbest radikallerin yıkıcı beyin hücresi hasarı üretmede yakından ilgili olduğu ve zincir reaksiyonlarını engellemenin beyin dokusunu daha fazla hasardan korumaya yol açabileceği bilgisini sağlamıştır.

Machine Translated by Google

Johns Hopkins Üniversitesi'nden Ikeda ve meslektaşları 78 tarafından yapılan bir araştırma , DMSO'nun ve dimetiltioüre ve deferoksamin gibi diğer hidroksil radikal süpürücülerin kedilerdeki etkilerini inceledi. Vazojenik beyin ödemi üretimi için standart bir kortikal dondurma yöntemi kullanıldı . Yazarlar, DMSO ve deferoksamin ile tedavi edilen hayvanlarda hidroksil radikallerinin azalması yla bağlantılı olarak beyin ödeminde bir azalma buldular.78 Bu sonuçlar, süperoksit anyonu gibi zincir çoğaltan radikaller mevcut olduğunda DMSO'nun süpürücü özellikleriyle kısmen açıklanabilir. .79,80

Süperoksit, beyin travması , iskemik inme ve inflamatuar reaksiyonlar dahil olmak üzere birçok hastalığın patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Süperoksit, bu saldırılara yanıt olarak beyin mitokondrilerinden sızabilir ve oksidatif hasara önemli bir katkıda bulunan hidrojen peroksite dönüşebilir.81

Travmadan sonra yaygın olarak gelişen bazı moleküllerin neden olduğu antioksidanla ilgili hasarı destekleyen bir çalışma, DMSO'nun sıçan beyni homojenatlarındaki antioksidan özelliklerinin hem lipit peroksidasyonunu hem de demir klorür/hidrojen peroksit tarafından indüklenen protein oksidasyonunu azaltabildiğini gösterdi.82

Beyin, toplam vücut ağırlığının sadece %2'sini oluşturmasına rağmen, vücudun oksijeninin %20'sini tüketen oldukça oksidatif bir organdır. Bu nedenle, beyin travması veya felçten kaynaklanan iskemi veya hipoksiyi içeren oksidatif aktivite, tedavi edilmezse veya tedavi ertelenirse beyin fonksiyonu üzerinde yıkıcı etkilere sahip olabilir.83

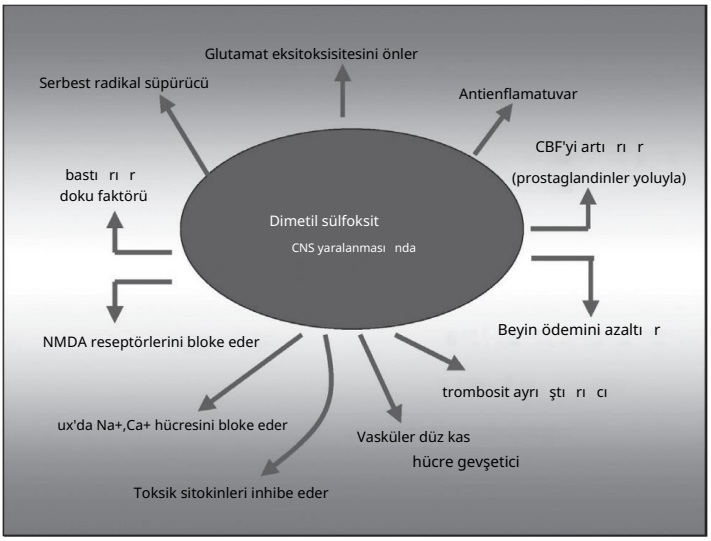
ROS kaynaklı oksidatif stres, sistemik inflamasyonun başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir ve genel olarak artan oksidatif aktivitenin beyin dokusu hasarının patolojik sürecinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir.84 Aşırı serbest radikal varlığı , ROS ve serbest radikal salınımı . sitokinler dahil lokal inflamatuar mediatörler, travmatik beyin hasarını takiben patolojik kaskadların karakteristik bir başlatıcısıdır.85,86

Bu inflamatuar sitokinler arasında intelökin-6, nitrik oksit ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) bulunur. Bağışıklık baskılanması nı etkileyen komplikasyonlara yol açabilirler ve beyin travması nı takip eden günler veya haftalar içinde ölüme neden olarak çoklu organ hasarı ile birlikte ciddi, sistemik inflamasyonla sonuçlanabilirler.87 Daha önce tartışıldığı gibi (Bölüm 2'deki "Anti-İnflamatuvar" bölümüne de bakınız), DMSO yaralısıçanlarda nitrik oksit, IL-6 ve TNF-α düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir ,21,36,37 ve ayrıca oksidatif stres belirteci malondialdehit (Bölüm 2'deki "Yanıklar ve Yara Dokusu" bölümüne bakın).

NF-κB (aktifleştirilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisi), DNA'nın transkripsiyonunu kontrol eden ve immün ve inflamatuar yanıtlar gibi çok sayıda normal hücresel süreci modüle eden bir protein kompleksidir. DMSO'nun, TNF-α üretimini azaltarak ve kritik öneme sahip adezyon moleküllerinin transkripsiyonunu inhibe ederek uygulanan NF-κB immünoreaktivitesinin aktivasyonunun etkilerini baskıladığı gösterilmiştir.88

Beyin travmasından sonra sistemik inflamasyonu, sitokin üretimini ve serbest radikalleri azaltabilecek bir nöroprotektif ajan bulmak, bugüne kadar devam eden çok sayıda araştırmacının görevidir. Şekil 8.1'de görüldüğü gibi, DMSO, 1970'lerin başına kadar uzanan bu bileşiğin araştırmasına dayanarak bu gereksinimlerin çoğunu yerine getiriyor gibi görünmektedir. Bu araştırma, serebral kan akışının normal olarak ve beyin hasarından sonra nasıl davrandığına dair birincil bir anlayışla başlayarak bu bölümün bu bölümünde gözden geçirilecektir.

Machine Translated by Google



ŞEKİL 8.1 Merkezi sinir sistemi (CNS) yaralanmasında DMSO için bildirilen biyolojik aktivite. Bu resimde listelenen moleküller ve hücresel faktörlerin çoğu, beyindeki fiziksel ve fizyolojik hasarlardan kaynaklanmaktadır, ancak bu faktörlerin birçoğunun beyin dokusu üzerinde neden olduğu hasarın kronolojisi ve derecesi tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

BEYİN YARALANMALARINDA BEYİN HEMODİNAMİK FONKSİYONU

Travmatik beyin hasarının serebral hemodinamik fonksiyonu bozduğu bilinmektedir. Hemodinamik disfonksiyonu anlamak ve düzeltmek, beyin travması, iskemi veya nörodejenerasyondan kaynaklanan ikincil hasarın kötüleşmesini veya geri döndürülemez hale gelmesini durdurmada veya tersine çevirmede önemli bir terapötik hedef haline gelmiştir.

Beyin kan akışını yaralanma öncesi seviyelere döndürmek önemli bir terapötik hedeftir, çünkü travma, iskemi veya nörodejeneratif hasar meydana geldiğinde, normal beyin hücresi fonksiyonunu sürdürmek için gerekli olan ilkel moleküller olan oksijen ve glikoz dahil beyne besin iletimi başarısız olabilir. beyin hücrelerinin tüm metabolik aktiviteleri gerçekleştirme talebini karşılamak.

Beynin enerjisinin çoğu yalnızca aerobik metabolik süreçlerden elde edildiğinden, travma varlığında enerji besin maddelerine yönelik düşük arz ve yüksek talep, yalnızca beyin kan akışı ve metabolizmanın ayrılmasından kaynaklanan bir nöronal enerji krizi yaratmakla kalmaz, aynı zamanda motor, duyusal ve bilişsel işlevlerin bozulmaya devam ettiğini veya onarılamaz bir şekilde kaybolduğunu. Ek olarak, beyin, glikoz gibi enerji besinlerini üretemez veya depolayamaz ve bu besinleri gerektiği gibi vermek için tamamen optimal beyin kan akışına bağlıdır.89

"Beyin Hasarında Serebral Hemodinamik İşlev" bölümünde beyin travması, felçve vasküler demans (VaD) ve AD gibi nörodejeneratif durumların, etkili olabilecek faktörlerin çok faktörlü bir listesini dahil ederek serebral kan akışını ve metabolizmasını nasıl ayırabildiğini göreceğiz. beyne giden kan akışını değiştirmek için bağımsız olarak veya patolojik bir kaskadın parçası olarak. Bu analiz,

Machine Translated by Google

Beyindeki birincil yaralanmaları takiben sonucu iyileştirmek için terapötik olarak kullanıldığında DMSO'nun oynadığı rolü anlayın.

Serebral kan akışını etkileyen en yaygın faktörler kalp debisi, ICP, kan gazı içeriği, nitrik oksit gibi vazoaktif maddeler, PG'ler, endotelinler, tromboksan A2, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör, adenosin ve K+ ve H+ iyonlarıdır.34

CPP, kan akışını serebral dolaşım boyunca hareket ettiren itici güçtür. Serebral kan akımı, ortalama arteriyel ve ICP'ler arasındaki fark olarak tanımlanan CPP ile doğrudan ve serebrovasküler dirençle ters orantılı olarak değişir. Normalde, CPP ortalama arter basıncına eşit kabul edilebilir. Beyin travmasından hemen sonra, damar stenozu veya damar tıkanıklığından (örneğin, trombosit agregasyonu) kaynaklanan düşük CPP'ye karşı koymak için iki telafi edici mekanizma etkinleştirilebilir: otoregülasyon ve oksijen ekstraksiyon fraksiyonu. CPP düştükçe, refleks otoregülasyonun aktive olmasıyla sonuçlanan dirençli arteriyollerin vazodilatasyonu ile serebral kan akımı korunur.90

Serebral kan akışı otoregülatuar aralığın ötesine düşerse, oksijen seviyelerini korumak için oksijen ekstraksiyon faktörü devreye girer, ancak bir noktaya kadar.91 CPP ne otoregülasyonun ne de oksijen ekstraksiyon fraksiyonundaki artışın telafi edemediği noktanın ötesine düştüğünde, iskemi ile sonuçlanır. Metabolik talepleri karşılamak için yetersiz oksijen iletimi, beyinde neredeyse kesin hasarla meydana gelecektir.

Serebrovasküler direnç esas olarak kanın damar duvarında neden olduğu sürtünmeden kaynaklanır ve normal fizyolojide önemli ölçüde değişmeyen damar uzunluğu ve normalde küçük bir fizyolojik aralıkta kalan kan viskozitesi tarafından belirlenir. Ancak kan viskozitesi, kan kaybı, iskemi veya RBC'lerin sıkı kılcal lümenlerde deforme olmaması ile artar.92 Kan viskozitesi hematokrit, eritrosit agregasyonu ve plazma viskozitesine bağlıdır.93

Kan viskozitesi arttığında beyin kan akımı azalır ve tersine viskozite azaldığında beyin kan akımı artar. Bunun nedeni, dirençarteriyollerinin, viskoziteye ve içlerinden geçen kanın sürtünmesine göre çaplarını değiştirerek beyne verilen kan akış miktarını düzenlemesidir, buna shear stres de denir. Sonuçolarak, beyin kan akışını düzenlemede direncin en önemli yönü, ana aktivatörü kan viskozitesi olan damarın çapıdır.

Beyin arteriyollerinde ya vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyon üreten bir vazomotor dualite vardır ve ya 20-hidroksieikosatetraenoik asidin (20-HETE), ya da arakidonik asitten (AA) türetilen güçlü bir vazokonstriktör olan endojen arteriolar oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. AA'nın vazodilatör epoksieikosatrienoik aside dönüştürülmesi.94

Yetişkin insanlarda normal serebral kan akımı (CBF) yaklaşık 60 mL/100 g/dk ve bölgesel olarak gri cevherde yaklaşık 70 mL/100 g/dk ve beyaz cevherde 20 mL/100 g/dk'dır. Bu değerler normalde yaşla birlikte yılda yaklaşık %0,5 oranında azalır.95 20 ve 65 yaşları arasında normal CBF genellikle yaklaşık %15-20 azalır.96,97 CBF 30 mL'ye ulaştığında genellikle kabul edilir. Beyin hasarını takiben /100 g/dk nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir ve CBF 15-20 mL/100 g/dk'ya düştüğünde dakikalar içinde bile elektriksel arıza veya geri dönüşü olmayan nöronal hasar meydana gelebilir. Nörogörüntüleme çalışmaları, vasküler bozuklukların CBF'yi iskemik nöronlar (<12 mL/100 g/dk), penumbral nöronlar oluşturmak için azaltabileceğini göstermektedir.

Machine Translated by Google

(12-22 mL/100 g/dk) veya hipoperfüze nöronlar (>22 mL/100 g/dk. Penumbral nöronlar işlevsel olarak bozulmuştur ancak iskemik nöronların aksine yapısal hasar yoktur, hipoperfüze nöronlar anatomik veya uzun süreler için fonksiyonel değişiklikler.27

Penumbral ve hipoperfüze nöronlar bu nedenle, güvenli ve etkili bir tedavinin bulunabilmesi durumunda beyin travması nı takiben kurtarılabilir olabilir. Böyle bir tedavi, aşağıdaki faktörlerin tümü olmasa da öğunu ele almalıdır:

1. Trombosit agregasyonunu inhibe eder
2. Tromboksan A2, endotelinler ve 20-HETE dahil vazokonstriktörleri bloke edin
3. Trombozu önlemek için doku faktörünü baskılayın
4. Na+ ve Ca+ hücre içi akışını bloke edin
5. NMDA reseptörlerinin glutamaterjik aktivasyonunu bloke edin
6. Enflamasyonu bastırın
7. Serbest radikal oluşumunu inhibe edin
8. Beyin ödemini azaltın
9. Hücre zarını hasardan stabilize edin
10. Toksik sitokinleri inhibe edin
11. (a) vazodilatasyonu artırmak için beyindeki düz kas hücrelerini aktive ederek ve (b) PG vazodilatörleri E1 ve prosta siklin (I2) stimüle ederek serebral kan akışını arttırın

Beyin ve omurilik yaralanmaları ile bağlantılı bu faktörler ve bunların aktivasyonunda DMSO'nun oynadığı rol, aşağıdaki metinde gözden geçirilmiş ve Şekil 8.1'de özetlenmiştir.

PROSTAGLANDİNLER

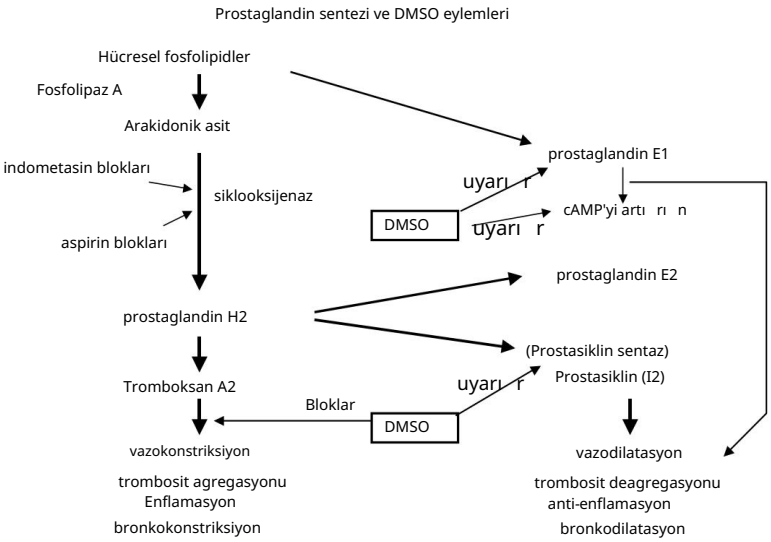
Sarsıntılı beyin travması na sıklıkla ani travmanın neden olduğu pıhtılaşma bozuklukları na bağlı trombosit agregasyonu ve pial arterlerde ve arteriyollerde trombosit fonksiyon bozukluğu eşlik eder.98,99

Beyin travmalı hastalarda erken koagülopati, travma anında başlayan koagülopatik süreçle hastaneye başvuru sırasında sık görülür.100 Bu bölümdeki "Beyin Hasarında Serebral Hemodinamik Fonksiyon" bölümünde tartışıldığı gibi, tıkanmış veya tıkanmış beyin damarları enerjiye neden olabilir. sonucu beyin hücresi hasarı veya ölümü olan doğum bozuklukları. Bu nedenle travmatik beyin hasarı, güçlü bir vazodilatör ve trombosit deagregan olan prostasiklin gibi antiplatelet agregatörlerin kullanıldığı tedavilerin odak noktası olmuştur.101

Beyin travmasından sonra prostasiklin tedavisini takiben mikrosirkülasyon düzelse de101 beyin ödemi ve serebral kan akımı mutlaka düzelmez.
Bu sınırlama, beyin travmasının tedavisinde hem temel hem de klinik stratejilerde prostasiklin ve diğer antiplatelet agregatörlerin kullanımını caydırmıştır.

DMSO'nun sürekli olarak etkili bir trombosit ayrıştırıcısı olduğu bildirilmiştir101–103 ve prostasiklinin aksine, beyne ciddi zarar verilmesini takiben, beyin ödemi, serebral kan akımı, CPP ve elektroensefalografik aktiviteyi iyileştirirken, ICP ve serebrovasküler reaktiviteyi düşürdüğü gösterilmiştir.41,47-49

Machine Translated by Google



ŞEKİL 8.2 Neredeyse her zaman bir membran fosfo lipidinin 2-pozisyonundan türetilen bir yağ asidinin salınmasıyla başlayan prostaglandin biyosentezinin basitleştirilmiş şeması. Araşidonik asit, fosfolipaz-A2 yoluyla diasilgliserolden oluşturulur ve daha sonra prostasiklin (PGI2) ve PGE2 veya tromboksan A2 veren sentazlardan prostaglandinlerin (PG) veya tromboksanın oluşturulduğu siklooksijenaz yoluna getirilir. PGE1, PGI2 ve PGE2 vazodilatör, antiinflamatuar ve trombosit deagregatörleridir, trom boxan A2 ise vazokonstriktör, inflamatuar ve trombosit toplayıcı olarak görev yapar. DMSO'nun tromboksan A2'yi bloke ettiği ve PGE1, PGI2 ve PGE2'nin salınımını doğrudan veya cAMP stimülasyonu yoluyla desteklediği rapor edilmiştir.

PG sentezindeki ilk adım, AA gibi substrat yağ asidinin, fosfolipaz A2 enziminin etkisiyle hücresel fosfolipidlerden salınmasıdır. (Şekil 8.2).

PG'lerin detaylandırılması nın üçyolu vardır. Monoenoik yol, dihomo-y-linolenattan PGE1 ve PGE1-alfa'yı oluşturur. Bisenoik yol, PGI2, TXA2 ve PGE2 üreten alt yollarda kontrol edici ajanlar olan endoperoksitlerin (PGG2 ve PGH2) detaylandırılması na yol açar (Şekil 8.2).

Şekil 8.2'den, PGI2'nin (prostasiklin) ve daha az ölçüde PGE2'nin güçlü vazodilatörler ve trombosit deagregatörleri olarak hareket ederler. PGI2 ve PGE2'nin antiplatelet agregasyon aktivitesi, trombositlerdeki cAMP seviyelerinin artmasından kaynaklanır.104,105

Diğer ürünler, özellikle TXA2, güçlü vazokonstriktörler ve trombosit toplayıcılardır. Membrana bağlı yağ asidinden kaynaklanan eikosapentaenoik asitten türetilen üçüncü bir trienoik yol vardır, ancak ürünleri TXA3 ve PGI3'ün serebral vasküler yatak üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, PGI3'ün vasküler trombosit etkisinin PGI2'ninkine benzer olması ilgi çekicidir, ancak TXA3, TXA2'ye benzer olarak kabul edilmez, çünkü ikincisi trombositlerdeki cAMP seviyelerini artırabilir, böylece potansiyel kümeleşmelerini nötralize edebilir.105,106

PGE2'nin oluşumu, adenozin difosfat (ADP) seviyelerini uyarabilir. hafif trombosit deagregatörü ve noradrenalin üretiminin antagonisti.107

Machine Translated by Google

PGI2 , mikrovaskülatürdeki endotelyal hücrelerden salınır sa , vasküler daralma ve trombosit kümelenmesi antagonize edilebilir.104 PGI2 bunu, periferik nöronlar dahil olmak üzere birçok dokuda adenilat siklazı stimüle ederek trombositlerde cAMP seviyelerinde bir artışa yol açarak yapıyor gibi görünmektedir.108 PGI2 sentezi veya damar duvarındaki mevcudiyeti, trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu antagonize ederek serebral iskemi üzerinde pozitif ve doğrudan bir etkiye sahip olacaktır (Şekil 8.2).

DMSO ayrıca trombosit cAMP seviyeleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Muhtemelen fosfodiesterazı (PDE) 109,110 inhibe ederek cAMP'yi arttırır , ancak DMSO tarafından PG12 ile indüklenen trombosit cAMP yükselmesi üzerinde dolaylı bir etki de düşünülebilir (Şekil 8.2).

Araştırmalar, memeli türlerinde tanımlanan 60 farklı trombosit izoformundan trombositlerin üçana PDE'ye sahip olduğu bilinmektedir: PDE2, PDE3 ve PDE5. 111,112 DMSO'nun PG sentezindeki rolünü inceleyen son kırk yılda yapılan birçok çalışmaya rağmen, trombosit agregasyonunun inhibisyonu için DMSO tarın bu PDE'lerden hangisini aldığı belirsizliğini koruyor.

Trombosit işlevi büyük ölçüde PDE'lere bağlıdır, çünkü bunların inhibisyonu, hücre içi nükleotidlerin seviyelerini sınırlayan bir eylem olan cAMP ve siklik guano sinüs 3′-5′-monofosfatı (cGMP) artırarak trombosit agregasyonunu azaltabilir.113

Döngüsel AMP, güçlü bir trombosit ayrıştırıcıdır ve DMSO'nun çeşitli biyolojik preparatlarda cAMP seviyelerini artırabileceğine dair kanıtlar mevcuttur108,110,114,115 (Şekil 8.2). DMSO tarafından cAMP'nin arttırılması , DMSO'nun cAMP gibi ikinci haberci moleküllerin aracılık ettiği sinyal transdüksiyonunu manipüle edebildiğini gösterir. Bu, DMSO tarafından trombosit sinyal transdüksiyonunun inhibisyonunun, ilk uyarıdan bağımsız olarak trombosit aktivasyonunu baskılayabileceği anlamına gelir.111 DMSO'nun cAMP ve cGMP gibi trombosit aktive edici ikinci habercileri doğrudan inhibe etmesine izin verecek mekanizma, hücre içi sinyal yolları yla etkileşimidir. Ek olarak, DMSO, PGI2'nin trombosit yüzeyindeki reseptörlerine bağlanması yla başlayan bir süreçolan membran adenilat siklazın aktivasyonu yoluyla hücre içi trombosit cAMP'sini arttırdığı bilinen endotelden türetilen PGI2 üzerinde dolaylı olarak etki edebilir.111

DMSO'nun PG biyosentezindeki rolü kısmen teorik kalır, ancak bir dizi ilgi çekici bulgu, DMSO'nun PG aktivitesi ve bunların katalitik enzimleri üzerindeki spesifik eylemlerine destek sağlar (Şekil 8.2).

Örneğin, çalışmalar DMSO'nun orta derecede bir vazodilatör olan PGE1'in sentezini artırabildiğini bildirmiştir.71,72 PGE1 , cAMP seviyelerini artırarak trombosit agregasyonunu azaltabilir ve bu PG ayrıca sinir terminallerinde kalsiyumun neden olduğu noradrenalin salınımını inhibe eder, bunun bir etkisi doku travması nı takiben vazokonstriksiyonu antagonize edebilen ve sonuçta ortaya çıkan serebral kan akımı azalması nı önleme etkisi olan 116 (Şekil 8

PGI2 sentezindeki veya damar duvarındaki kullanılabilirlikteki bir artış, trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu antagonize ederek iskemi üzerinde pozitif ve doğrudan bir etkiye sahip olacak ve böylece hipoperfüze dokunun daha iyi kan perfüzyonuna izin verecektir. DMSO ayrıca tromboksan A2 117,118'in sentezini veya salınımını antagonize edebilir ve böylece trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyonu dolaylı olarak etkisiz hale getirebilir. Kanda TXA2 varlığı , güçlü vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olurken, PGF2α oluşumu da vasküler ve trombosit sistemlerini olumsuz yönde etkileyecek, ancak reaksiyon TXA2'deki kadar şiddetli olmayacaktır. [111]

Machine Translated by Google

DMSO tarafından trombosit deagregasyonunu açıklamaya yönelik teorik düşünceler, beyinde PG sentezini içerir.118

Bir çalışma, DMSO'nun protromu bloke etme yeteneğine sahip olduğuna dair kanıtlar göstermiştir. tromboksan A2'nin botik salınımı. [119] DMSO'ların tam mekanizması olmasına rağmen Tromboksan A2'nin trombosit agregasyonunu azaltmak için bloke edici etkisi açıklığa kavuşturulmamıştır, DMSO bu ajanlarla bir takım benzer biyokimyasal özellikleri, özellikle de cAMP seviyelerindeki artışları nı paylaştığından, muhtemelen hidralazin veya dipiridamolün etkisini taklit edebilir.109,118

DMSO'nun spesifik PG'lerin biyosentezi üzerindeki etkileri, yalnızca travmatik beyin hasarına ikincil serebral iskemide değil, aynı zamanda inflamatuar sitokinlerin, trombosit agregasyonunun ve vazospazmın hastalık ve fiziksel yaralanmadan kaynaklandığı durumlarda da klinik uygulamaya sahip olabilir.

DMSO'nun, TNF-a veya trombin maruziyetine yanıt olarak insan endotel hücrelerinde doku faktörü ekspresyonu üzerinde koruyucu aktivite uyguladığı bildirilmektedir.120

DOKU FAKTÖRÜ

Doku faktörünün en iyi bilinen işlevi kan pıhtılaşmasındaki rolüdür. Kan pıhtılaşması, bir memeli damarı hasar gördüğünde başlar ve dolaşımın bütünlüğünü korumak için bir pıhtılaşma kaskadı başlatarak tepki verir. Pıhtılaşma kaskadı, sitokinler gibi inflamatuar yanıtın aracıları tarafından da oluşturulabilir. Pıhtılaşma kaskadı, akan kanın tromboplastin olarak da adlandırılan doku faktörüne maruz kalmasıyla pıhtı oluşumuna yol açar.

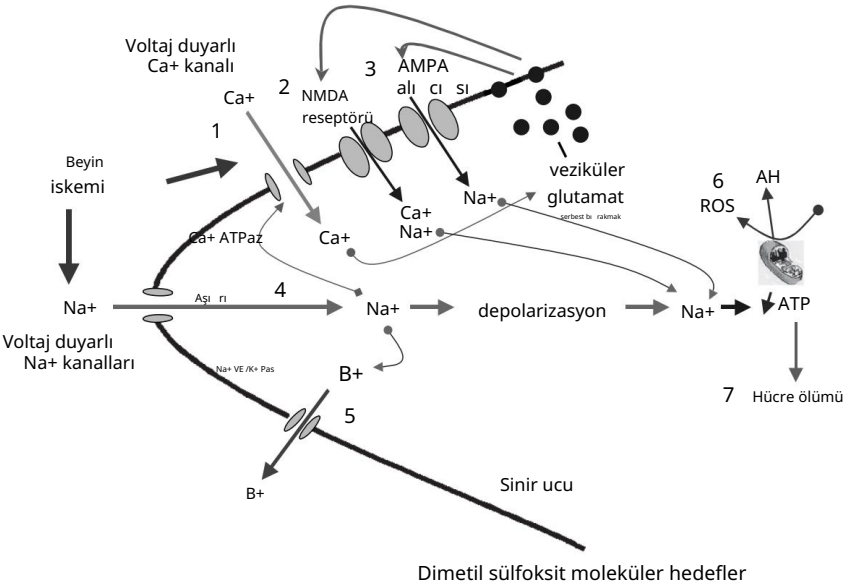
Doku faktörü, faktör VII için hücresel reseptör ve kofaktördür ve hem faktör VII hem de VIIa'yı bağlar.121 Doku faktörü, faktör VII ve Vlla için yüksek afiniteli reseptördür ve faktör VIIa'nın katalitik işlevi için gerekli kofaktördür.122 faktör, faktör VIIa'yı bağlar, Faktör IX ve Faktör X'i, fibrin oluşumuyla sonuçlanan bir süreci aktive eder.123 Fibrin, hemostatik tıkacın yapı taşıdır.

Doku faktörü, pıhtılaşma ve trombüs oluşumu için aktivasyonda anahtar bir proteindir ve akut koroner sendromlar, miyokard enfarktüsü121 ve fokal serebral iskemiyi takiben mikrovasküler perfüzyon kusurları ile ilişkilendirilmiştir.124

Elektron mikroskobik kanıtlar, orta serebral arter (MCA) oklüzyonunu takiben degranüle trombositlerden ve polimorfonükleer lökositlerden türetilen serebral mikrodamarlarda fibrin varlığını göstermiştir.125 DMSO olarak antidoku faktör ajanlarının kullanımının klinik olarak önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir, olabilir. Künt beyin travması ve inme ile ilgili iskemik süreci takiben mikrovasküler tıkaçara yol açabilen pıhtılaşma kaskadı.

DMSO'nun hücrelere Na+ ve Ca+ girişini bloke etmede bir etkisi olduğu bildirilmiştir.50,51 Miyositlere önemli miktarda Na+ ve Ca+ girişi tipik olarak kardiyak aritmiler ve miyokard enfarktüsünden sonra meydana geldiğinden, DMSO uygulaması bu hücresel iyon akışını K+ 'yı korurken önleyebilir. kalp dokusundan çıkış. DMSO'nun Na+ ve Ca+ kanalları üzerinde uyguladığı mekanizmaların, memelilerdeki iskemik hasar modellerinde daha fazla araştırılması gerekir, çünkü bu tür çalışmaların sonuçları, aşağıdakileri içeren değişikliklerden etkilenen çeşitli kardiyak ve beyin iskemik bozuklukları için son derece yararlı ve nispeten güvenli bir ajan üretebilir. bu katyonlar (Şekil 8.3). Hasarlı beyin hücrelerine anormal Na+ girişini engelleyen ilaçlar

Machine Translated by Google



ŞEKİL 8.3 (Renkli eke bakın.) DMSO'nun bazı moleküler mekanizmaları detaylandıran şemanın, serebral iskemiyi takiben sinir uçlarında veya nöronal sitoplazmada hücre altı seviyesinde hedeflediği bildirilmektedir. DMSO'nun hücrelere aşırı kalsiyum (Ca2+) girişini bastırdığı (1) ve NMDA (N-metil-d-aspartat) ve AMPA (alfa-amino-3-hidroksi 5-metil-4-izoksazolpropionat) reseptör kanallarını bloke ettiği (2 , 3) nöronların eksitotoksik ölümünü teşvik edebilen iskemik olayları takip etmek. DMSO'nun, intrasitoplazmik potasyum akışı (5), hücre enerjisi hipometabolizması (ATP), ROS ve hidroksil radikali ile sonuçlanan bir biyokimyasal kaskadı aktive edebilen CNS hasarından sonra görülen bir reaksiyon olan sodyum (Na2+) kanal aktivasyonunu (4) bloke ettiği bildirilmektedir (OH) üretimi (6) ve hücre ölümü (7). DMSO'nun yüksek enerjili fosfatlar cAMP ve kreatin fosfat seviyelerini arttırdığı ve doku faktörü ekspresyonunu, trombüs oluşumunu ve vasküler düz kas hücresi (VSMC) proliferasyonu ve göçünü (gösterilmemiştir), serebral iskemiye katıldığı bilinen elementleri ve kreatin fosfatı inhibe ettiği gösterilmiştir. felç Ayrıntılar için metne bakın.

beyin iskemisi ve hipoksi hayvan modellerinde güçlü, nöro-koruyucu aktivite sergilediği gösterilmiştir ve serebral iskemi mevcut olduğunda bu ilaçsınıfını test etmek için bir dizi klinik çalışma devam etmektedir.126-128 İlginçbir şekilde, DMSO şu anda düşünülmemektedir. Bu tür klinik testler için.

Klinik dozlarda verilen DMSO'nun, hücrelere aşırı kalsiyum akışını ve oksidatif veya metabolik stres sırasında glutamat tarafından aktive edildiği bilinen NMDA ve AMPA iyonotropik reseptör kanallarının açılmasını nispeten hızlı (dakikalar) ve geri dönüşümlü bir şekilde baskıladığı bildirilmiştir54 (Şekil 8.3). Glutamatın bu eksitotoksik süreci, elektrofizyolojik tepkilere ve aktive edildiğinde beyin hücrelerine kalsiyum akışına yol açar ve DMSO tarafından bloke edilir, bu da hipokampal nöronların ölümcül yola karşı korunmasıyla sonuçlanır.54

DMSO'nun glutamat eksitotoksisitesini baskılaması ndan sorumlu mekanizma net olmasa da, iki olası açıklama ilgili olabilir. İlk olarak, gösterilmiştir ki

Machine Translated by Google

DMSO, kardiyak miyositlerdeki Na+ ve K+ akı mları nı azaltabilir129 ve gördüğ ümüz gibi, bu nöronlarda da uyarı labilirliklerini ve aksiyon potansiyellerini azaltmak iç in meydana gelebilir,51 Na+ kanal akı mı nı uyarı labilir glutamaterjik nöronlara bastı rabilen bir süreç.

İ kinci bir olası lı k, DMSO'nun TNF-a, interlökin-6 ve NF-kB gibi proinflamatuar travma kaynaklı sitokinlere karşı gösterdiğ i anti-inflamatuar modülasyondur, inflamatuar yanı tlarda rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. DMSO tarafı ndan toksik sitokinlerin modülasyonunun bir kı smı , travma sonrası beyin ödemi gelişiminin çö zülmesine yardı mcı olabilecek bir etki olan serbest radikallerin ve antioksidan aktivitenin temizlenmesidir.47,52,130,131

Hücre zarları nı n DMSO tarafı ndan stabilize edilmesi, beyinde künt veya iskemik yaralanmadan sonra meydana gelebilecek fiziksel ve fizyolojik hasarı n etkilerine karşı dokunun direnmesine yardı mcı olan başka bir özelliktir. Bu hücre zarı koruması , donma, radyasyon ve sonik strese maruz kalan hücreler üzerinde DMSO tarafı ndan tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.59,132,133

Lim ve Mullan59 , in vitro bir sistemde bir sonikatörden gelen sonik strese maruz kalan astrositom hücrelerinin , şiddetli çö küş ile hücre zarı nı parçalayabildiğ ini gösterdi. %10 DMSO'nun astrositoma hücrelerine maruz kalması nı n, tedavi kontrollerinin yapı lmaması veya beyin şişmesini kontrol etmek iç in beyin ödeminde kullanı lan bir ajan olan gliserol ile karşı laştı rı ldı ğ ı nda, bu hücreler iç in önemli koruma ve hayatta kalma oranı sağ ladı ğ ı nı bulmuşlardı r.59

DMSO'nun beyin hasarı nı ve ödemi azaltma yeteneğ ini aç ıklayabilecek bir diğ er önemli özellik, Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK2/STAT) sinyal yolu üzerindeki etkisidir. JAK2/STAT sinyal yolu, hücre yüzeyinden çekirdeğ e sinyaller ileterek işlev gören sitokin reseptörleri ve büyüme faktörü reseptörlerinin aşağ ı sı ndaki ana yollardan biri gibi görünmektedir.55 Bu aktivitenin beyin travması nda koruyucu bir rolü olduğ u gösterilmiştir.55

Yakı n zamanda yapı lan çalı şmalar, JAK2/STAT sinyal yolunun inflamasyon sı rası nda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadı ğ ı nı ortaya koymuştur.134,135 Sı çanlarda kontüsif beyin yaralanması nı takiben immünohistokimyasal inceleme, JAK2/STAT yolunun yaralanmadan 3 saat sonra hem nöronlarda hem de astrositlerde hafifçe aktive olduğ unu göstermiştir. .55 Tersine, JAK2/STAT yolunun inhibisyonu, nörolojik defisitlerin şiddetini artı rabilen beyin ödeminin teşviki ile ilişkilendirilmiştir.55

Sı çan korteksine perikontüzyonel travmadan 20 dakika önce DMSO intraperitoneal olarak verildiğ inde, DMSO verilmeyen hayvanlara kı yasla gelişmiş nörolojik iyileşme ve azalmı ş nörolojik defisit ile birlikte JAK2/STAT yolağ ı nı n artan seviyeleri gözlendi.55 DMSO'nun nası l olduğ u aç ık değ ildir. bu nöroprotektif yolun aktivasyonunu hı zlandı rabilir veya artı rabilir.

SEREBRAL KAN AKIŞI

DMSO'nun beyin travması , felçve SCI,35,41,61,118,136,137 içeren birçok preparasyonda serebral kan akı şı nı arttı rdı ğ ı bildirilmiştir, ancak DMSO'nun serebral perfüzyonu artı rmak iç in kullanabileceğ i mekanizmalar araştı rı lmamı ştı r.

Beyin damarları ndaki VSMC'lerin, vazodilatasyon iç in sinyaller aldı kları nda damar tonunu modüle ettiğ i bilinmektedir,35 ancak DMSO'nun VSMC ile temas ettiğ inin tek kanı tı , vasküler hasar ve aterojenez ile ilişkili olduğ u bilinen bir süreçolan119 onları n göçünü önlemesidir.138

Machine Translated by Google

Bahsedilmesi gereken ilginçbir gözlem, aşırı yüksek dozlarda bile enjekte edilen DMSO'nun normal köpek beyninde serebral kan akışını önemli ölçüde artırmadığı gerçeğidir.139 Normal köpeklere 2-8 g/kg gibi mega intravenöz dozlar verilir. %100 DMSO, korteks ve kaudat çekirdekte serebral kan akışında bir artış gösterdi, ancak sadece 6 g/kg'dan sonra, hemoliz oluşturan ve intravasküler hacmi artıran bir doz.139 Serebellar doku ve beyin sapı kan akışı değişmeden kaldı.139

Bu çalışma, DMSO'nun beyin kanını artırmadaki etkisinin, örneğin beyin travması veya felçgibi bir nöropatolojik durum mevcut olduğunda meydana geldiğini gösterir; burada 0,5 ila 1 g/kg %25-40 DMSO çözeltisinin dozları önemli ölçüde yeterli olur. serebral perfüzyonu arttırır.41,61,137 Bu sonuç DMSO'nun bir iskemik durumdan serebral kan akışını artırma yeteneğinin, ilişkili faktörleri etkileyerek ortaya çıkabileceğini ima eder: (1) serebrovasküler direnci ve kan viskozitesini azaltmak, (2) doku ödemi ve ICP'yi azaltmak, (3) damar tonusunun ve/veya trombosit agregasyonunun PG kontrolünün modüle edilmesi, (4) inflamatuardan kurtulma ve (5) bu faktörlerin bir kombinasyonu.

Köpek beyninde basınca bağlı serebral iskemiye verilen fizyopatolojik tepkiler DMSO kullanılarak araştırıldı. Somatosensoriyel korteks üzerindeki beyin retraksiyon basıncı, bir mikromanipülatör tarafından yerine sabitlenmiş bir De Martel retraktörü kullanılarak sağlandı ve DMSO, retraksiyondan önce 250 mg/kg'da ve retraksiyondan sonra 3 gün boyunca her 12 saatte bir uygulandı. DMSO tedavisi, CPP, fokal şişme ve doku nekrozu açısından tedavi edilmeyen kontrollerden önemli ölçüde daha iyiydi.140

Bu büyük bulgular, DMSO tedavisinin mannitol, metil prednizolon, furosemid ve barbitürat tedavilerine kıyasla daha iyi bir iyileşme gösterdiği beyin retraksiyonunu takiben nörodavranışsal skorlama ile pekiştirildi.140 Bu çalışma, beyin retraksiyon modelini kullanan aynı araştırmacı grubu tarafından destek aldı. kafa travması geçiren sarhoş bir araç sürücüsünü simüle etmek için etanol ile ön tedavi görmüş hayvanlarda fokal iskemiyi indükler.140 Tedavi edilmeyen hayvanlarda, etanol zehirlenmesi büyük bir hidroksil içermeyen radikal kaynağına ve nöronal doku hasarına yol açtı; DMSO tedavisi.140

sarsıntı

Beyin sarsıntıları, beyin sarsıldığında veya sarsıldığında ortaya çıkan ve en yaygın olarak sporla ilgili beyin hasarında görülen bir tür hafif travmatik beyin hasarıdır (MTBI).

Sporla ilgili sarsıntı, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından bir salgın olarak tanımlanmıştır. 2001 ve 2009 yılları arasında beyin sarsıntısı için acil servise yapılan ziyaretler %62 arttı ve her yıl sadece lise sporlarında 250.000'e kadar beyin sarsıntısının meydana geldiği tahmin ediliyor.141 Lise, üniversite ve daha yaşlılara katılan milyonlarca gençgöz önüne alındığında Tekrarlayan beyin travması içeren temas sporlarına katılan profesyonel oyuncular ve ayrıca savaşla ilgili yaralanmalardan kaynaklanan tekrarlayan beyin travmasına maruz kalan askeri personel, sarsıntı, etkili bir tedavi bulmak için halk eğitimi ve acil klinik müdahale gerektiren önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldi. .

Beyin sarsıntıları, genellikle kask-kask teması nı içeren beyinde hızlı hızlanma ve yavaşlama ile sonuçlanan biyomekanik kuvvetlerin sonucudur ve belirgin yapısal hasar olmasa bile işlevsel bozulmalara yol açar.142 Futbol sarsıntılara neden olan tek spor değildir. ; hokey gibi her temas sporu,

Machine Translated by Google

ŞEKİL 8.4 Başın hareketli veya sabit bir nesneye çarpmasıyla oluşan beynin hızlı hızlanması-yavaşlaması.

futbol, boks ve ragbi de bu salgına katkıda bulunur.143 Başın sert bir cisme çarpması sonucu da sarsıntı meydana gelebilir, çünkü bu genellikle düşmelerde meydana gelir ve futbol kaskı takıldıktan sonra görülenlere göre beyinde daha şiddetli bir hızlanma-yavaşlama yaratır. kask teması (Şekil 8.4).

Beyin sarsıntıları, zamanla kendi kendine iyileşen nörolojik işlevde geçici bir bozulma olarak tanımlanmıştır ve ciddi, kapalı kafa travması nın aksine, nörogörüntüleme normalde travmanın bir sonucu olarak beyinde büyük bir yapısal değişiklik göstermez.144

Bilinçkaybı, sarsıntının klinik bir özelliğidir ancak tanı koymak için gerekli değildir. Semptomlar konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, kararsızlık, baş dönmesi, baş ağrısı ve görme bozuklukları nı içerir.145 Bu sarsıntı sonrası eksiklikler, minimal saptanabilir anatomik patoloji ile ortaya çıkar ve sıklıkla zamanla tamamen düzelir, bu da bunların şiddetli vakalarda görüldüğü gibi hücre ölümünden ziyade geçici nöronal disfonksiyona dayandığını düşündürür. kafa travması.146 Nöronal disfonksiyon serebral hipoperfüzyon, iyonik kaymalar, değişmiş metabolizma, bozulmuş sinaptik bağlantı veya yaygın aksonal yaralanma gibi nörotransmisyondaki değişikliklere neden olur.147

Tekrarlanan sarsıntı, hatta temas sporlarından kafaya hafif darbeler bile beyinde kümülatif patolojiye neden olabilir. Art arda gelen sarsıntıların, hafıza ve bilişte ilerleyici düşüş, depresyon, intihar davranışı, zayıf dürtü kontrolü, saldırganlık ve nihayetinde bunama dahil olmak üzere yıkıcı sonuçları olabilir.148

Bu tip yaralanmayı izleyen metabolik kaskadı, insanlarda olduğu kadar hayvan modellerinde de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.149,150 Beyindeki biyomekanik hasardan hemen sonraki bu metabolik basamak, NMDA alıcısına glutamat bağlanması gibi uyarıcı vericileri içeren nörotransmitterlerin ani salınımından oluşur. Potasyumun dışarı akışı ve kalsiyumun beyin hücrelerine girişi ile daha fazla nöronal depolarizasyona yol açan tor.149 Bu iyonik kaymalar, hücresel fizyolojide akut ve subakut değişikliklere, azalan serebral perfüzyona ve beyin hücresi enerji krizine yol açarak beyni daha az yetenekli hale getirir. ikinci bir yaralanmaya yeterince yanıt verme ve potansiyel olarak daha uzun süreli açıklara yol açma.151

Machine Translated by Google

Ne yazık ki, metabolik kaskadı hedefleyen çalışmalar, hızlı başlangıçve bu kaskadın ilerlemesini durdurmak için sarsıntısı olan bir hastaya zamanında ulaşma süresinin kısalığı göz önüne alındığında, uygulanabilir bir tedavi seçeneği üretmede başarısız oldu. Bununla birlikte, bir seçenek, oyunların oynandığı spor tesisinin yakınında DMSO gibi hızlı hareket eden, güvenli ve etkili bir ajan bulundurmak ve oyuncular birbirleriyle temas ettiğinde, DMSO'yu intravenöz olarak uygulayabilecek birinin bulunması dır. müdahale uygulanmalıdır.

Bazı çalışmalar, beyin sarsıntısının hemen ardından beyin kan akışının azaldığını ve beyin perfüzyonunun düşük kaldığı sürenin miktarının yaralanmanın ciddiyetine bağlı olduğunu göstermiştir.152,153

Yapısal hasarların olmaması nedeniyle sarsıntıya MTBI da denir. Daha yaygın olarak, sporcular kısa bir bilinçdeğişikliği, baş ağrısı ve amnezi ile başvururlar ve yarışmaya dönmeden önce dikkatli muayene ve gözlem gerektirirler. HTBH tanısı subjektif bulgulara ve mental durumdaki ince değişikliklere dayanır.

Beyin sarsıntısının teşhisi büyük ölçüde klinik muayeneye dayanır, ancak özellikle kafa içi kanamadan şüpheleniliyorsa bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi bazı görüntüleme çalışmaları düşünülebilir. Acil beyin cerrahisi müdahalesi gerektiren HTBH ekarte edilmelidir.154 Bilgisayarlı tomografi ve MRG, HTBH'de genellikle önemli bulgular içermez. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleri ve pozitron emisyon tomografik taramaları sarsıntı araştırmalarında kullanılmıştır, ancak sarsıntının klinik yönetiminde hiçbir rolü yoktur.155

Nöropsikolojik testler, sporculardaki beyin yaralanmalarının değerlendirilmesinde de çok hassastır ve gelecekte klinik olarak daha faydalı hale gelebilir. Nöropsikolojik testler, eksiklik alanlarını gösterebilir; ancak, kafa karıştırıcı faktörler nedeniyle sonuçların yorumlanması zor olabilir.156

HTBH'yi takiben ikinci darbe sendromu gibi komplikasyonların meydana geldiği bilinmektedir ve bu olduğunda, takip eden patolojik kaskadına karşı koymak için hızlı ve etkili bir tedavi hayat kurtarıcı olabilir.

Önlemenin işe yaramadığı durumlarda etkili ve güvenli bir sarsıntı tedavisi arayışı şimdi her zamankinden daha fazla. Bir sarsıntının neden olduğu zararlı moleküler ve hücresel etkilerin daha iyi anlaşılması, güvenli, hızlı ve etkili bir tedavi bulmanın anahtarıdır.

Beyin sarsıntısına karşı nöroinflamatuar yanıtları yönetmeye odaklanan tedavi stratejileri, bu gecikmiş ikincil etkilerin uzun vadeli nöral hasarın birincil kaynağı olabileceği varsayıldığından somut bir hedef olabilir. Nöroinflamasyonun manipüle edilmesinin, sarsıntının neden olduğu uzun vadeli eksiklikleri yönetmek için tedavi stratejileri olarak kullanılabileceğini öne süren umut verici veriler var.151

Bununla birlikte, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) gibi genel anti-inflamatuar ilaçların kullanımı, bu tür yaralanmalar için sihirli bir kurşun işlevi görmeyecektir. Bunun yerine, belirli zaman aralıklarında verildiğinde bir sarsıntıyı takip eden enflamatuar ve metabolik kaskadı hedefleyen özel olarak hazırlanmış bir ilacın, sarsıntıya karşı enflamatuar yanıtın karmaşıklığını tedavi etmede muhtemelen yararlı olacağı görülmektedir. Etkili bir anti-inflamatuar ajan olan DMSO, nöroprotektif bir ajan olarak özelliklerini gözden geçirdiğimiz için tercih edilen bir tedavi olabilir.

Machine Translated by Google

Beyin Sarsıntısında DMSO

DMSO, genellikle beyin sarsıntıları nın hızlı hızlanma ve yavaşlamaları nı takip eden metabolik kaskadı tedavi etmek için ideal bir ajan olabilir.155,157

Glutamat, beyindeki başlıca uyarıcı nöronal nörotransmiter olarak işlev gören bir amino asittir. Sağlıklı CNS'de uyarıcı nörotransmisyon sırasında, glutamat, nöronal veya glial glutamat taşıyıcıları yoluyla glutamatın geri alınması yla normal fizyolojik seviyelerin korunduğu hücre dışı boşluğa yüksek konsantrasyonda kısa süreliğine salınır. Beyin travmatik yaralanması ndan sonra aşırı hücre dışı glutamat sinaptik boşlukta biriktiğinde, nöronlara Ca2+ girişinde önemli bir artışa neden olarak nöronal eksitotoksisiteyi tetikler. Nöronlarda travmatik hasar, hücre içi glutamat konsantrasyonlarının aşırı salınımı sinaptik boşluğa aşırı yüklendiğinde feci sonuçlar üretebilir. Ayrıca, epilepsi, amyotrofik lateral skleroz, beyin iskemisi ve travmatik beyin hasarı gibi birçok glutamat kaynaklı CNS nörodejeneratif bozukluğun, glutamat eksitotoksisitesinin işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.158

Toksik seviyelerde glutamata maruz kalan primer hipokampal hücre kültürlerine klinik dozlarda DMSO verildiğinde, DMSO'nun hücrelere aşırı kalsiyum akışını ve bilinen iyonotropik reseptör kanallarını NMDA ve AMPA'nın kanal açılmasını hızla geri dönüşümlü bir şekilde baskıladığı gösterildi. oksidatif veya metabolik stresin gelişmesi nedeniyle beyin travması sırasında glutamat tarafından aktive edilmesi.54

Ayrıca glutamat tarafından nöronlara zarar verebilen veya öldürebilen bu eksitotoksik işlemin DMSO tarafından bloke edildiği bildirilmiştir.54

MTBI sonrası beyin ödeminin tedavisi birçok klinisyen için zorluk teşkil etmektedir. Önemli hayvan ve insan çalışmaları, DMSO'nun şiddetli travmatik beyin hasarı (TBI) sonrası nda ödemi ve ICP'yi hızla azaltabildiğini göstermektedir.41,43-45,61,159
Bu bulgular, DMSO'nun ciddi, kapalı kafa travması için kullanılanlardan daha düşük dozlarda hafif beyin travması için faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu sarsıntı, antiödem özelliği, güçlü idrar söktürücü etkisi, iltihap önleyici özellikleri ve beyin perfüzyonunu artırması dahil olmak üzere DMSO'nun farmakolojik özellikleri tarafından desteklenir.160 Ayrıca aşırı glutamat, sodyum ve kalsiyum girişini bloke edici etkisi sito toksisiteyi indükleyebilen hücrelere ve potasyum akışına (Şekil 8.3), MTBI (sarsıntı) veya şiddetli TBI'yi takiben hayvan ve insan beyninde açılanan biyokimyasal kaskadı terapötik olarak hedefleyebileceğini gösterir.50,51,54

GLİKOLİTİK ARA ÜRÜNLERLE BİRLEŞTİRİLMİŞ DMSO

Beyin hasarı, ATP kaybıyla birlikte mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun bozulmasına ve ayrıca sitotoksik serbest radikallerin oluşumuna yol açabileceğinden, de la Torre ve grubu161, DMSO'nun anaerobik glikolitik metabolizmanın bir ara maddesi olan fruktoz-1 ile birleştirilmesinin gerekçesine dayandırdı. ,6-difosfat (FDP), bir fare modelinde şiddetli, sarsıntılı kafa travması ile ilişkili nöronal ve enerji uzlaşmasını önlemede her iki ilacın tek başına kullanılmasından daha faydalı olabilir.161

Machine Translated by Google

FDP, anaerobik glikolitik metabolizmanın bir ara maddesidir ve uzun süreli hipoperfüzyon durumlarının sırasında uygulandığında Embden-Meyerhof yolunun aktivitesini ve oksidatif fosforilasyonu geri kazandırdığı gösterilmiştir.162 FDP ayrıca oksijensiz radikalleri inhibe edebilir, anaerobik glikolizi uyarabilir ve üretimi artırabilir. ATP, hücrelerin ve nöronların ana enerji yakıtı.163 İskemik-hipoksiyi takiben beyin hasarının sınırlayabilen, FDP'nin bu aktivitesidir.163

Farelerde deneysel beyin travması için DMSO + FDP kombinasyonu, bu nedenle, iskemik beyin hücrelerinde ATP kaybını önlemek veya eski haline getirmek için makul bir seçenek gibi göründü ve aynı anda yaralanmanın neden olduğu ilerleyici beyin ödemini azalttı.161 Sonuçolarak, FDP'nin öncelikle iskemik beyin dokusunu, beyin travmasından sonra yaygın bir sonuçolan enerji substratı tükenmesinden koruyacağına inanılırken, DMSO'nun hücre zarlarını aşırı serbest radikal oluşumundan ve hücrelere anormal Ca+ girişinden stabilize etmede ve ICP'yi azaltmada etkili olacağına inanılıyordu. CBF.160'ın iyileştirilmesi

Hem FDP hem de DMSO'nun hayvanlarda veya insanlarda kafa yaralanmasında42,45,61,163 veya serebral iskemide uygulandığında faydalı olduğu rapor edilmiştir.159,163,164 FDP'nin iskemik kaynaklı ATP kaybını ve hücre içi Ca2+ birikimini önlediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. hayvanlar, muhtemelen glikoneogenezi inhibe ederken glikolizisi uyararak.164 Beyin iskemisi sırasında FDP uygulanması, kan-beyin bariyerini (aryaları) kolayca geçtiğinden ve glukozdan iki kat daha fazla ATP mol üretebildiğinden özellikle faydalı görünmektedir.164

DMSO-FDP'nin sinerjik potansiyelini test etmek için yapılan bir deneyde, 22-29 g ağırlığındaki erkek CD-1 fareleri kısıtlandı ve kafaları, çeneleri cihazın tabanındaki düz bir yüzeye sıkıca dayanacak şekilde kafa travması cihazının altına yerleştirildi. .161 Cihaz, bir halka sehpa üzerinde kıskaçlarla dikey olarak tutulan 25 cm uzunluğunda bir cam şafttan ve 40 g ağırlığında boru şeklinde bir kurşun silindirden oluşuyordu. Kurşun silindirin şafttan 20 cm başın merkezine düşmesine izin verildi, böylece kafatasında 800 g/cm'lik bir kuvvet yaralanması meydana geldi. Hayvanın kafasında tutarlı bir yaralanma bölgesi oluşturmak için kulakların hemen önüne koronal olarak hayali bir çizgi çizildi. Bu kafa travmalı fare modeli daha önce beyin travmasından sonra potansiyel farmakolojik ajanların etkinliğini taramak için kullanılmıştır.165 FDP, %10'luk bir çözelti içinde 350 mg/kg'da verildi ve DMSO, %28'lik bir çözelti içinde 1 gm/kg'da uygulandı. her ikisi de kuyruk damarı yoluyla intravenöz olarak.

Tüm fareler kafa yaralanmasından önce ip üzerinde ön teste tabi tutuldu ve hepsi 90 saniyelik bir deneme süresi boyunca ipi kavrayabildi ve ipin merkezinden ipi tutan uçdireklerden birine kolaylıkla seyahat edebildi. Farelerin kafa travmasından sonra ipi kavrama yeteneğinin azalmasıyla yansıtılan motor kusurlarının kapsamını, kafa yaralanmasının artan ciddiyeti ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir.166

Kafa travması takiben, testler, araçtedavisi verilmeyen 12 fareden 5'ine, sadece DMSO ile tedavi edilen 12 fareden 8'ine ve FDP ile tedavi edilen 12 fareden 7'sine kıyasla DMSO + FDP ile tedavi edilen 12 fareden 11'inin duyusal fonksiyonunu koruduğunu gösterdi.161 DMSO kombinasyonu + FDP, bu grup tarafından kafa yaralanmasından 1 saat sonra gösterilen artan ortalama kavrama testi skoru (76.3 s) ile gösterildiği gibi, yaralanmadan sonra fareleri motor eksikliklerden önemli ölçüde korudu, araçile tedavi edilmemiş (5,8 s), FDP ile tedavi edilmiş (20,8 s) ile karşılaştırıldığında ve DMSO ile tedavi edilen (19.6 s) hayvanlar. Koruma modeli, kafa travmasından sonra en az 2 saat devam etti ve tüm gruplar önceki kavramaya göre bir miktar iyileşme gösterdi

Machine Translated by Google

kafa travması ndan 1 saat sonra alı nan test. Bununla birlikte, DMSO + FDP ile tedavi edilen grupta 2 saat sonra tek anlamlı koruma gözlendi. Kafa yaralanması ndan iki saat sonra, FDP + DMSO ile tedavi edilen grubun ortalama kavrama testi skoru 86.5 s'ydi, bu sadece DMSO'dan (33.8 s), sadece FDP'den (24.3 s) ve araşa tedavi edilmeyen gruplardan (12.2) önemli ölçüde daha iyiydi. s).161

Bu çalı şma, orta düzeyde 800 g/cm sarsı ntı lı kafa travması na maruz kalmı ş farelere verilen birleşik DMSO + FDP'nin duyusal-motor eksiklikleri, ölüm insidansı nı ve histopatolojiyi önemli ölçüde değ iştirebildiğ ini gösteren ilk çalı şmadı r. DMSO + FDP, travmanı n neden olduğ u nörolojik defisitleri ve her iki ajanı n tek başı na uygulandı ğ ı nda ölümcül sonuçları azaltmada üstün göründü.

DMSO + FDP ile tedavi edilen farelerin gelişmiş duyusal motor fonksiyonunun yanı sı ra, yetersiz serebral perfüzyonun beklendiğ i kafa travmalı beyin için olası bir yan fayda, bu iki ajanı n RBC'lerin deforme olmaları nı sürdürmesine izin verme yeteneğ i olabilir. Normal koşullar altı nda, 7-8 µm çapı ndaki RBC'ler, oksijenin dokulara iletilebilmesi için 3-5 µm genişliğ indeki kı lcal damarlardan sı kı şabilir. RBC'lerin viskoelastik özellikleri veya deforme olabilmeleri, eritrosit içindeki, depolanmı ş ATP'sine ve 2,3-difosfogliserata bağ lı olan bir spektrin-aktin etkileşimi nedeniyle mümkündür.167

2,3-difosfogliserat veya ATP depoları iskemi-hipoksi (Heckler/Marcel) tarafı ndan azaltı lı rsa, RBC'lerin sertliklerini arttı rmaları ve dolayı sı yla serebral mikrovaskülatürde yeterli perfüze edememeleri muhtemeldir. Bu sonuç ATP'nin işlenmesi ve temel hücresel metabolizmaları için oksijene dayanan nöronlara ve glial hücrelere optimal oksijen verilmesini önleyecektir. FDP infüzyonu 2,3-difosfogliserat konsantrasyonunu yükselterek168 RBC'lerin normal şekilde deforme olması na izin verir ve sonuçolarak hemoglobinden oksijen ayrı lması nı kolaylaştı rı r169,170 iskemi-hipoksi sı rası nda. Tersine, DMSO'nun ADP171'den ATP oluşumunu desteklediğ i ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu koruduğ u, böylece deneysel beyin iskemisinden sonra ATP üretimini sağ ladı ğ ı rapor edilmiştir172 Bu aktivite ayrı ca beyin perfüzyonunu iyileştirecek bir süreçolan doku iskemik-hipoksisi sı rası nda RBC deformabilitesini destekleyebilir.

FDP'nin DMSO'ya eklenmesinin bir başka avantajı , FDP'nin beyin iskemisi sı rası nda eksitotoksik glutamatı n salı nı mı nı inhibe ederek beyne iskemik hasarı önlemede etkili olduğ unun gösterilmesidir173,174 ve glukoz akı şı nı önemli ölçüde artı rarak ATP kaybı nı önlemesidir. pentoz fosfat yolu. Dolaylı kanı tlar ayrı ca FDP'nin ciddi kafa travması nı takiben hasarı şiddetlendirebilen serebrovasküler tonusu, miyokardiyal kontraktiliteyi, trombosit agregasyonunu ve kan basıncı nı modüle edebileceğ ini göstermiştir.175.176.

DMSO + FDP kombinasyonu tarafı ndan gösterilen sinerjik aktivitenin kesin mekanizması henüz belirlenmemiştir, ancak her ajanı n ciddi kafa yaralanması nı n patogenezi ile bağ lantı lı farklı fakat kritik metabolik anormallikleri ele alma yeteneğ inde yattı ğ ı varsayı labilir, örneğ in nöronal enerji eksikliğ ine yol açan ATP kaybı , metabolik asidoz, hücrelere anormal Ca2+ girişi, trombosit agregasyonu, inflamatuar yanı t, serebrovasküler konstriksiyon, glutamat toksisitesi, ICP artı şı ve serbest radikal oluşumu. Bu ilaçkombinasyonu, bu bölümde ve Bölüm 9'da deneysel ve klinik iskemik inmeler üzerindeki etkisi açı sı ndan gözden geçirilmiştir.

Machine Translated by Google

DENEYSEL BEYİN İSKEMİDE DMSO

İnme, Amerika Birleşik Devletleri'nde en ölümcül nörolojik hastalıktır ve uzun süreli sakatlığın önde gelen nedenidir. İnme iki ana tipe ayrılır, bir arterin bir kan pıhtısı tarafından bloke edildiği iskemik inme ve bir beyin damarının bir sızıntı veya yırtılma nedeniyle kanaması olan hemorajik inme. İnmelerin yaklaşık %80'i büyük bir serebral arterin tıkanmasını içerir ve şu anda beyin iskemisindeki hayvan araştırmalarının çoğunun odaklandığı yer burasıdır.177 İnmenin neden olduğu serebral iskemi konusundaki mevcut anlayışımızın önemli bir kısmı, küresel temsil eden hayvan modellerinden gelmektedir. ve fokal iskemi.

Global iskemi, akut veya kronik olarak ortaya çıkabilen, beyindeki serebral kan akışının hafif ila şiddetli azalmasının ürünüdür. Belirli bir süre içinde (nedenine bağlı olarak) kan akışı geri yüklenemezse, beyinde kalıcı hasar veya ölüm meydana gelebilir. Global iskemiden sonra kan akışı yeniden sağlandığında, beyin farmakolojik olarak korunmamışsa reperfüzyon hasarı meydana gelebilir. İletken bir beyin arterinin aterosklerozu, diyabet, orak hücreli anemi, kardiyak aritmiler ve doğuştan kalp kusurları gibi birçok hastalık kronik global beyin iskemisine neden olabilirken, akut global iskemi bir kalp krizinden kaynaklanabilir.178

Fokal beyin iskemisi, global iskemiden daha az şiddetlidir ancak hem klinik olarak hem de deneysel hayvan modellerinde daha yaygındır. Fokal iskemi, ani veya gecikmiş nöron ölümünün meydana gelebileceği beynin belirli bir bölgesine kan akışını azaltır.178 Bu yaralanma alanı çekirdek iskemik bölge olarak adlandırılır ve kan akışının tabanı çizgisinin %75-90'ına düştüğü şiddetli iskemi ile işaretlenir. oksijen ve glikoz kaybıyla bağlantılı olarak, enerji depolarının hızla tükenmesine yol açar.178 Şiddetli fokal iskemi, iskemik çekirdek içindeki nöronların nekrozundan beyin hücresi ölümüyle sonuçlanabilir, ancak kan akışı erken eski haline getirilirse glial hücreler korunabilir. .179

İskemik çekirdeği çevreleyen, beyin hücrelerinin kollateral kan damarları tarafından yapısal olarak sağlam tutulduğu ancak işlevsel olarak bozulduğu penumbra adı verilen bir alandır.180

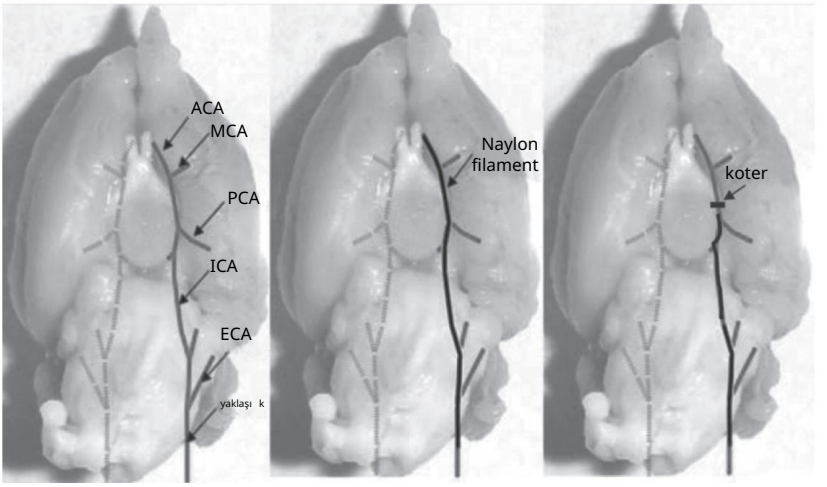
İskemik yarı gölge, farmakolojik tedavinin işlev kaybını düzeltmede büyük olasılıkla etkili olabileceği bir bölgedir.181 İskemik yarı gölge kan perfüzyonu genellikle elektrik aktivitesini sürdürmek için çok düşüktür, ancak iyon kanalları ve yapısal bütünlüğü korumak için yeterlidir.180

Hayvan inme modellerini kullanan araştırmalar, yalnızca iskemik inme sonrası yaralanmanın altında yatan patomekanizmaların anlaşılmasını sağlamakla kalmamış, aynı zamanda inme ile ilişkili ciddi patolojiyi önlemek ve durdurmak için etkili terapi geliştirmenin bir yolunu da sağlamıştır. Araştırma için insan dışı primatlar da dahil olmak üzere birçok felçmodeli kullanılmış olmasına rağmen, kemirgenler daha düşük maliyetleri, kullanım kolaylığı, önceki araştırmalardan elde edilen patolojik beklentilerin önemli karakterizasyonu ve genetik mühendisliği potansiyeli nedeniyle daha sık kullanılmaktadır.

Deneysel fokal iskemi genellikle, anterolateral frontal lobun bir kısmını, temporal lobun çoğunu ve parietal lobu besleyen internal karotid arterin (ICA) en büyük dalı olan MCA'nın tıkanmasını içerir. Hayvanlarda MCA'nın tıkanması, duyusal-motor eksikliklere ve bilişsel bozulmaya neden olabilir.

Machine Translated by Google

Sıçan beyni MCA tıkanıklığı



ŞEKİL 8.5 (Renkli eke bakın.) Sıçan beyninin tabanındaki normal arterler (a) ve ICA'dan MCA'ya (b) verilen bir naylon filaman ve MCA'nın trombotik oklüzyonu (c) kullanılarak fokal beyin iskemisini indükleme yaklaşımları. MCA'nın bu türtıkanıklıkları, insan iskemik felçlerini taklit edecek ve korteks ve subkortikal bölgelerin kısımlarını içerecek, duyu kaybı ve vücudun karşı tarafında parezi veya felçmeydana getirecektir. Ayrıntılar için metne bakın. Anahtar: ACA (anterior serebral arter), MCA (orta serebral arter), PCA (posterior serebral arter), ICA (içkarotid arter), ECA (dış karotid arter), CCA (ortak karotid arter).

ilaçdeğerlendirmesi yapıldığında çeşitli araştırma araçlarıyla izlenebilen, nicelleştirilebilen ve analiz edilebilen.

Serebral arteriyel tromboz bağlamında, trombotik inmenin etkileri deneysel olarak dağlama veya MCA'nın fototrombozu ile indüklenebilir; bu, mekanik ligasyon veya intrakraniyal beyin arterlerinin lümen içi tıkanmalarının neden olduğu serebral iskemiye bağlı olanlardan farklıdır182 (Şekil 8.5) .

Kemirgenlerin arteriyel dolaşımına doğrudan erişim sağlamak için yaygın olarak kullanılan iki cerrahi yaklaşım vardır. İlk yaklaşım, çok kullanılan MCA gibi ICA'nın distal dallarına erişimin ya bir nörofilament ya da koter ile kapatılmasına izin veren bir kraniotomi yapmaktır183,184 (Şekil 8.5). Fototromboz, bir arteriyel damarın ligasyonu veya güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin gibi lokal emboliye neden olan ilaçlar gibi fokal iskemi elde etmek için değiştirilmiş kanıklık türleri bildirilmiştir.185

Tamura ve meslektaşları tarafından yapılan erken bir rapor186, lentikülostriat arterlerin proksimalindeki MCA'yı tıkayan ve hem korteks hem de striatumun lateral kısmında enfarktüse neden olan bir yaklaşımı tanımladı. Şekil 8.4, fokal beyin iskemisini indüklemek için sıçanlarda kullanılan iki popüler tekniği göstermektedir.

Machine Translated by Google

Koizumi ve ekibi (koizumi) ve Longa ve grubu tarafından geliştirilen intraluminal sütür modeli,187 kuşkusuz sıçanlarda ve farelerde en sık kullanılan fokal iskemi modelidir, ancak aynı zamanda tutarlı bir sonuçelde etmek için en zor olanlardan biridir. Bunun nedeni büyük ölçüde çeşitli teknik yaklaşımlar, kemirgen modeli, kemirgen yaşı ve kemirgenlerin cinsiyeti olabilir.

MCA oklüzyonunun intraluminal monofilament modeli, cerrahi bir filamentin dış karotid artere yerleştirilmesini ve uçMCA'nın orijinini kapatana kadar ICA'ya doğru itilmesini içerir, bu da kan akışını n kesilmesine ve ardından MCA'da beyin enfarktüsüne neden olur. bölge (Şekil 8.5).

Tekniğin bir takım varyasyonları vardır ve kalıcı veya geçici oklüzyonu modellemek için kullanılabilir. Belli bir süre sonra dikiş alınırsa, ilaçtedavisinin hedefleyebileceği bir iskemik penumbra eşliğinde kontrollü reperfüzyon sağlanabilir. Filament 24 saatten fazla yerinde bırakılırsa, prosedür kalıcı oklüzyon modeli olarak uygundur. Filament oklüzyonunun yararlı bir avantajı, deneyde istenmeyen değişkenlerle sonuçlanabilecek kraniektomi veya kraniyotomi gerektirmemesidir.

İntraluminal sütür modeli, intrakraniyal ICA'nın ucunu kapattığından, katı bir MCA oklüzyonu olarak kabul edilemez.188

Bu nedenle, filament oklüzyon tekniği, özellikle kalıcı oklüzyon yapıldığında, MCA'nın doğrudan kapatıldığı duruma göre daha geniş bir iskemik bölge ve daha yüksek mortalite ile sonuçlanır.188 Bununla birlikte, filament oklüzyon tekniği, kalıcı ve geçici olayları taklit etmek için en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. sıçanlarda ve farelerde fokal serebral iskemi ve ayrıca tavşanlarda,189 gerbillerde,190 ve marmosetlerde kullanılmıştır

Bununla birlikte, inme araştırmalarındaki yararlarına rağmen, bu fokal iskemik modeller tutarlı bir şekilde güvenilir değildir. Serebral damarlara erişim ve manipüle etme ameliyatı yetenekli ve deneyimli eller gerektirir ve pratik amaçlar için sonuçlar bir laboratuvardan diğerine ve hatta bulguların genellikle oldukça değişken olduğu aynı laboratuvar içinde değişebilir. Ancak inme araştırmalarındaki değişkenlikler yalnızca teknik zorluklardan kaynaklanmamaktadır.

Geçmişte ve bugüne kadar deneysel inme modelleri kullanılarak yapılan yoğun araştırmaların, insan inmesini taklit etmek için birçok teknik, davranışsal ve patolojik eksiklik gösterdiği ve önemli sayıda farmakolojik ajanın çarpıcı biçimde görüldüğüne dikkat edilmelidir. Kemirgenlerde beyin iskemisinin etkili klinik kullanıma çevrilememesinden sonra doku hasarını iyileştirmek veya tersine çevirmek. Bu tezgahın başucu arızası için birçok sebep öne sürülmüştür ve bu sebeplerden bazıları başka yerlerde gözden geçirilmiştir.192.193

Kemirgen bulgularını etkili insan felçtedavisine dönüştürmedeki başarısızlığın bariz bir nedeni, kemirgen serebral dolaşımı, vasküler strese hemodinamik tepkiler ve beyin iskemisine insanlarınkiyle nispi tolerans arasındaki temel farktır.194 Anatomik ve kemirgen ve insan serebrovasküler sistemi arasındaki fizyolojik farklılıklar, çoğu insan felçleri yaşlı bireylerde meydana gelirken, hayvan felçmodellerinin çoğu gençkemirgenler üzerinde gerçekleştirilir.195

Kemirgenler gibi küçük memeliler ile insan beyin damar sistemi arasındaki bu korelasyon eksikliği, son yüzyılda insan iskemik inme için fibrinolitik tedavi dışında hiçbir etkili tedavi üretmemiştir. FDA onaylı tek tedavi

Machine Translated by Google

akut iskemik inmenin tedavisi trombolitik tPA'dır,196 ve ilginçbir şekilde, ilk temel araştırma tavşanlarda yapılmıştır.197,198

Fibrinolitikler, uygun şekilde kullanıldıklarında etkili oldukları kadar, iskemik inme başlangıcından sonra 3 saatlik bir zaman aralığından sonra uygulandığında onları etkisiz kılan sınırlamalara sahiptir.199 Bu zaman aralığını elde etmek, inme hastasında semptomların başlaması nedeniyle genellikle zordur. Acil serviste tıbbi yardım aramadan önce genellikle birkaçsaat veya daha fazla bekleyen.

Öncelikle kemirgen araştırmalarından elde edilen dramatik klinik öncesi sonuçları izleyen çok sayıda başarısız insan denemesinin etkisi, ilaçendüstrisi arasında yeni nöroprotektif ajanların araştırılmasına yatırım yapmak için mevcut fon seviyelerini gözle görülür şekilde azalttı.194

İskemik inmede ilerleme olmamasının bir diğer önemli nedeni, insan beyni ile kemirgenler, marmosetler ve tavşanlar gibi daha küçük memelilerin beyni arasındaki farkta bulunabilir. İnsan beyni gyrensefaliktir (gyri ve sulci ile kıvrımlı korteks) ve birçok küçük hayvanın beyni lizensefaliktir (pürüzsüz korteks).
İnsan korteksi ve alt korteksi, derin gri çekirdekleri ve içkapsül gibi beyaz madde yolları içeren oldukça organizedir.200 Ayrıca, insan beyni, kemirgenlerde ve diğer küçük memelilerde bulunan serebral damarların kollateralizasyonundan yoksundur, dolayısıyla iskemiye karşı kırılganlıkları artar.

İnsan ve kemirgen beyni arasındaki bu tür farklılıkları azaltılabilir insan olmayan primatlar, insan iskemik felçlerini taklit etmek için kullanıldığında.

Bu, endüstri, akademik üyeler201 ve diğer birçok bağımsız araştırmacıdan oluşan işbirlikçi bir grup olan İnme Terapisi Akademik Endüstri Yuvarlak Masası 'nın (STAIR) önerisi olmuştur.202-204

Bu grup, insan felçinde faydalı olabilecek terapi bulmanın başarısızlığını tartışmak için bir araya geldi ve inme araştırmaları nın, makak al yanaklı maymunlar gibi gyrensefalik beyni olan bir hayvanı kullanmanın fayda sağlayacağı sonucuna vardı.

KULLANIM İÇİN ETİK HUSUSLAR

CNS YARALANMALARINDA İNSAN OLMAYAN PRİMATLAR

Makakların ve diğer insan olmayan primatların kullanımı, göz önünde bulundurulması gereken ve deneysel inmeyi takiben nörolojik defisitlerle ilişkili ağrı, duygusal stres ve depresyonu ortadan kaldırma veya azaltma ihtiyacını içeren etik zorluklarla birlikte gelir. Bu, bir dereceye kadar, ameliyatsırası nda ve sonrası nda uygun analjezi ve iyileşme döneminde telafi etmek için yoğun veterinerlik bakımı sağlayarak başarılabilir.205 İnsan olmayan bir primat modeli kullanmanın değiş tokuşu, muhtemelen tersine çevirebilecek veya iyileştirebilecek bir tedavinin keşfini hızlandıracaktır. insan veya hayvan felçlerinden sonra görülen nörolojik ve bilişsel eksiklikleri önemli ölçüde sınırlandırır.

İnsan olmayan primatların kullanılmasıyla ilgili daha kaba bir düşünce, sınırlı araştırma bütçesi olan çoğu araştırmacıyı caydırabilecek faktörler olan yüksek maliyetleri, gerekli uzman teknik personel, veteriner bakımı ve zenginleştirilmiş yaşam ortamıdır.

İnsan dışı primatlarda indüklenen iskemik felce karşı başarılı tedavinin kullanılmasının insan felcinde başarıyı garanti etmediği vurgulanmalıdır.

Machine Translated by Google

Bir dizi örnek bu sonucu desteklemektedir. Örneğin, deneysel radikal yakalama ajanı NXY-059, marmoset maymunları nda kalıcı MCA oklüzyonundan 4 saat sonra kullanıldı ve tedaviden 10 hafta sonra mükemmel terapötik sonuçlar elde etti, bu da salin kontrollerine kıyasla daha az nörolojik defisit ve daha iyi nörohistolojik tablo ile sonuçlandı .206,207 NXY-059, 3190 hastayı içeren randomize, çift kör bir çalışmada insan iskemik inme üzerinde denendiğinde, inme başlangıcından 6 saat sonra verildiğinde etkisiz bulundu.208

Bu nedenle, STAIR grubunun iskemik inme araştırmaları için insan olmayan primatları kullanma önerileri, bir örnek dışında, intravenöz DMSO kullanımı dışında doğrulanmamıştır. Kapsamlı inme literatürünü inceledikten sonra, DMSO şimdiye kadar insan dışı primat iskemik inme ve insan iskemik inmede önemli nöroproteksiyon gösteren tek ajan gibi görünmektedir.209,210 DMSO'nun insanlarda tıbbi kullanımı Bölüm 9'da tartışılmıştır.

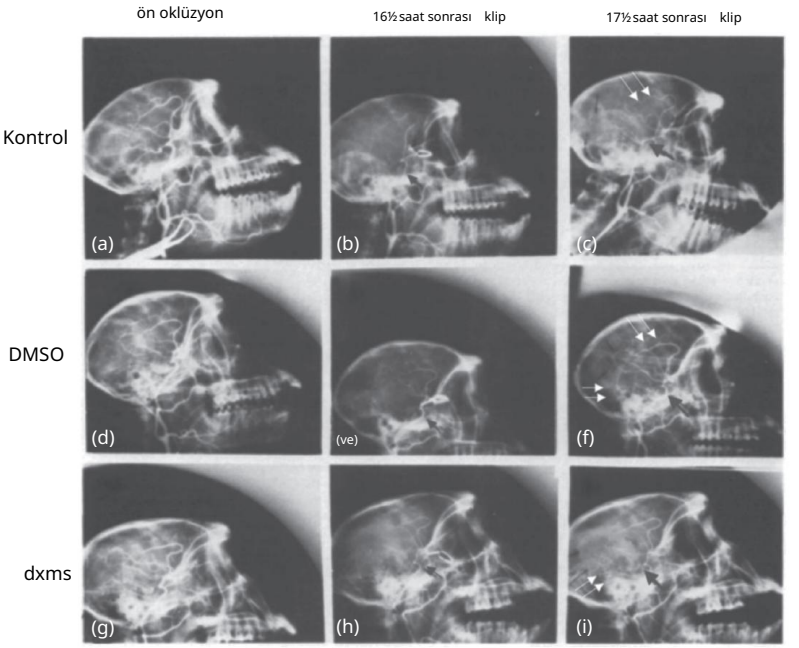
DENEYSEL İNMEDE DMSO'NUN ROLÜ

MCA tarafından vaskülarize edilen beyin bölgesi, serebral enfarktüsten sonra en sık etkilenen alandır. Bunun nedeni, MCA'nın büyük boyutu ve tromboembolizm için en kolay yolu sağlayan internal karotid arterden (ICA) bir açıyla aldığı doğrudan akımdan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle MCA, hayvanlarda felçaraştırmalarında tercih edilen bir damardır.

İnsan olmayan primatlarda, DMSO, MCA'yı doğrudan mikroskopi altında görselleştirmek ve klipslemek için bir transorbital yaklaşım yoluyla iskemik felçgeçirmiş 20 al yanaklı maymunda (Macaca melezi) çalışıldı .209 Hayvanlar dört gruba ayrıldı : (1) shams, cerrahi ama hayır oklüzyon (N = 2); (2) salin kontrolleri (N = 8), MCA'nın cerrahi ve kırpılması ; (3) MCA'nın kırpılması ve 3 mg/kg deksameta sone ile tedavi edilmesi (N = 5); (4) MCA'nın kırpılması ve DMSO (N = 5) ile işleme tabi tutulması , tuzlu su içinde karıştırılmış 2.5 g/kg %50 solüsyon. Tüm tedaviler, klip hala yerindeyken MCA'nın tıkanmasından 4 saat sonra verildi. Kapatıcı Mayfield klipsi 16½ saat sonra çıkarıldı ve klip çıkarıldıktan 30 dakika sonra tedavi edilen tüm hayvanlar için ikinci bir intravenöz deksametazon veya DMSO dozu tekrarlandı . Tüm hayvanlara, MCA'nın tıkanması nı takiben 7 gün boyunca günlük olarak tam bir nörolojik muayene yapıldı . 7 gün sonra hayvanlar nörohistolojik analiz için öldürüldü. Tüm hayvanlarda oklüzyondan önce, oklüzyondan 30 dk sonra, oklüzyondan 16½ saat sonra ve MCA'nın klipslerinin açılmasından 30 dk sonra arteriogramlar alınmıştır (Şekil 8.6). Tablo 8.2, MCA klipsi yerindeyken 16 saat sonra ve klibin çıkarılması nı takiben 7 gün sonra nörolojik muayenenin sonuçları nı özetlemektedir.209

Kırpmadan önce MCA yakını nda ölçülen ortalama ortalama beyin kan akışı 89 mL/ 100 g doku/dk idi. Bu değer, MCA kırpılmasından sonra %43-%54 oranında düştü ve kırpılmanın ardından önemli bir grup farkı olmaksızın esasen ön-tıkanma değerlerine geri döndü. MCA oklüzyonunu takiben anjiyografik değişiklikler aşağıdaki gibi özetlenebilir. MCA oklüzyonundan 30 dakika sonra tüm hayvanlarda sifon seviyesinde İKA daralması (arter spazmı ?) görüldü (Şekil 8.6). İki salin kontrolü dışındaki tüm hayvanlar, ilk MCA kırpma işleminden sağ çıktı . Ölüm sonrası doku ağırlıkları , deksametazon veya salin kontrolleriyle karşılaştırıldığında DMSO'da zayıflatılmış beyin dokusu ödemi gösterdi.

Machine Translated by Google



ŞEKİL 8.6 16½ oklüzyondan sonra ve MCA deoklüde edildiğinde 17 saat sonra karakteristik vasküler tepki gösteren rhesus maymunlarının arteriogramları. MCAt deoklüzyonundan önce ve sonra salinle tedavi edilen kontroller (a–c), DMSO ile tedavi edilen (d–f) ve deksametazon ile tedavi edilen (dxms g–i). Paneller (a), (d), (g) MCA oklüzyonundan önce preoklüzyon vaskülarizasyonunu göstermektedir. Tedaviler, MCA'nın kırpılmasından 4 saat sonra verildi ve klip çıkarılmadan kısa bir süre önce tekrarlandı. Kliplemeden 16½ saat sonra, MCA'yı veya dalları nı dolduran hiçbir kan akışı görülmez ve sifonda ICA'da şiddetli daralma görülür ve salin kontrollerinde ve deksametazon ile tedavi edilir (b, h ok), ancak DMSO'da ICA'da daralma gözlenmez. işlem görmüş (e ok). 17½ saatte klips açıldıktan sonra, kontrollerde (c kalın ok) ve deksametazonda (i kalın ok) ICA daralması devam eder. DMSO'da ICA daralması görülmedi (f kalın ok). Ek olarak, salin kontrollerinde perikal losal arter ve posterior parietal vaskülatür yoktur (c ıfft oklar) ve deksametazonda önemli ölçüde azalmıştır (i ıfft oklar). DMSO'da (f ıfft oklar), bu damarların, preoklüzyon arteriogramına kıyasla önemli ölçüde iyileştiği görülmektedir. (De la Torre, JC and Surgeon, JW, Stroke, 7(6), 577, Kasım –'den uyarlanmıştır.
Aralık, 1976.)

16½ saat sonra ve MCA hala tıkalıyken, salin ve deksametazon ile tedavi edilen gruplarda daralmış karotis hala görülüyordu. DMSO209 ile tedavi edilen hayvanlarda ICA'da daralma gözlenmedi (Şekil 8.6).

MCA'nın posterior parietal ve temporal dallarının reperfüzyonu, kontroller veya deksametazon ile tedavi edilen hayvanlara kıyasla DMSO'da MCA'nın kırpılmasının ardından 30 dakika daha belirgindi. Ayrıca, ölüm sonrası incelenen travma geçirmiş yarı kürenin beyin şişmesi, kontrollerde orta derecede yüksekti, deksametazon grubunda hafifçe azaldı ve DMSO ile tedavi edilen maymunlarda yoktu.209

İskemik yarı kürenin ölüm sonrası histolojik incelemesi, alt talamik sapta daha az yapısal hasar ve daha az kromatolitik ve

Machine Translated by Google

TABLO 8.2

Rhesus Maymunlarında 24 Saat ve 7 Gün Sonra Gözlenen Nörolojik Açıklıklar MCA'nın Oklüzyonu ve Tedavi Olmaması (Salin Kontrolü, N = 8)), Deksametazon (N = 5) ve DMSO (N = 5)

	MCA Oklüzyonundan Sonra Maymunlarda Nörolojik Durum							
	24 saat Postoklüzyon				7 Gün Postoklüzyon			
Tedavi	A	B	C	D	A	B	C	D
Tuzlu su (kontrol) — — —				8 — — —				6
Deksametazon — — —				5 — —			1	4
DMSO	- 4		1 - 2			3 — —		

Kaynak: de la Torre, JC ve Surgeon, JW, Stroke, 7(6), 577, Kasım-Aralık 1976'dan uyarlanmıştır.

Notlar: Nörolojik defisit yok (A); kontralateral parezi, uyarı (B); kontralateral parezi, letarjik (C); şiddetli uyuşukluk veya koma (D). Tuzla tedavi edilen iki maymun, oklüzyondan sonraki beşinci ve altıncı günlerde öldü. Tuzlu su kontrolleri ve deksametazon ile tedavi edilen hayvanlara kıyasla, MCA oklüzyonundan 24 saat sonra ve 7 gün sonra DMSO ile tedavi edilen hayvanların nörolojik durumunda önemli bir gelişme gözlendi.

deksametazon veya salin kontrollerine kıyasla DMSO ile tedavi edilen hayvanlarda preoksipital korteks ve kaudat-lentiform bölgede şişmiş nöronlar. Kaudat lentiform bölge, MCA'nın lentikülostriat dalları tarafından beslenen beynin bir alanı dır ve uçarterler oldukları için besledikleri beyin bölgeleri önemli bir kollateral kan beslemesinden yoksundur.209 Bu son arterler sadece ortak bir bölge değildir. ancak kaudat-putamen ve içkapsül gibi sonlandıkları bölgelerde lokalize kaldıkları için trombolitiklerle tedavi edilmeleri de zordur.

Işık mikroskobik analize ek olarak, makak maymunlarının tüm gruplarından alınan seçici beyin dokusu bölgeleri, tedaviye kör olarak elektron mikroskobu ile incelendi.47 Travmatize edilmemiş yarı küreden alınan beyin kesitleri, iyi presler dahil olmak üzere hücresel bileşenlerin şişmesi veya bozulması na dair hiçbir kanıt göstermedi. sinapsların, sinaptik veziküllerin ve dikkat çekici olmayan nöropillerin kesilmesi. Buna karşılık, deksametazonla tedavi edilen makaklardaki travmatize yarım küre, MCA oklüzyonunun yakınında nöronların şiddetli şişmesi ve açık açık tanımlanmış bir plazmalemma kaybı gösterdi.47

Ribozomlar ve ozmofilik parçacıkların, sıvı dolu hücre içi boşluk boyunca toplandığı, nöronlardaki mitokondrilerin dejeneratif değişiklikler geçirdiği ortaya çıktı. Beyin dokusundaki nöronal mitokondri kaybının, ATP'nin enerji sentezini azalttığı ve nöronların iskemik hasara karşı daha savunmasız hale getirdiği bilinmektedir. Deksametazon ile tedavi edilen hayvanlarda ayrıca çileğin şişmesi (akson terminalleri) ve önemli sinaptik vezikül kaybı görülmüştür. Bu veziküller, sinapsta salınan ve nöronlar arasında sinir uyarılarının yayılmasında gerekli olan nörotransmiterleri akson terminalinde depolar.

DMSO ile muamele edilmiş makaklardan alınan beyin kesitleri, nöronlar içinde bazı yaka ve sinaptik veziküllerin şişmesini gösterdi, ancak akso-dendritik sinaptik temaslar ortaya çıktı.

Machine Translated by Google

iyi koruma ve nöronal mitokondri veya nöropilde çok az hasar veya hiçhasar takdir edildi.47 Deksametazon veya tedavi edilmeyen hayvanlarla karşılaştırıldığında hücre dışı boşlukta genişleme veya nöropilin sıkışması yoktu. Bu bulgular, deksametazon veya tedavi uygulanmayan makaklara kıyasla DMSO tedavisinden sonra önemli ölçüde daha az hücre altı hasarı gösterdi. Özellikle, deksametazon ve salinle tedavi edilen maymunlarda akson terminallerinin ve sinaptik veziküllerin kaybı, ancak DMSO tedavisinden sonra çok daha az olması, sinaptik nörotransmisyonun bozulması na ve duyusal-motor yolları n işlev bozukluğuna işaret eder.47

DMSO ile fokal beyin ödeminin azalması, lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin oluşumunu indüklemek için sıçan beynine ferrik klorür enjeksiyonu kullanan bir çalışmada doğrulandı.211 DMSO, oluşum ile ölçüldüğü üzere enjeksiyon bölgesinde beyin peroksidasyonunun azalması na neden oldu. NMDA ve antioksidan tokoferol ile veya onsuz verildiğinde hasarlı korteksin doku ödeminde önemli bir azalma.211

MCA oklüzyonuna tabi tutulan ve DMSO veya DMSO-barbitürat koma ile tedavi edilen babunları n kullanıldığı bir başka kısa çalışma, sonuçları nda daha az kesin göründü.213 Dört babun, 6 saatlik geçici MCA oklüzyonuna tabi tutuldu ve 1 g/kg intravenöz DMSO ile 30 dakika tedavi edildi ve Oklüzyondan 2 saat sonra. DMSO infüzyonu sonraki 8 saat boyunca 1 g/kg'da sürdürüldü. Aynı DMSO ile muamele edilmiş hayvanlar ayrıca, MCA tıkanması ndan 4 saat sonra başlayan 30 mg/kg'lık bir yüklemede pentobarbital aldı.

Sürekli barbitürat infüzyonu, arteriyel kan basıncında %15'ten fazla bir azalmaya izin vermeden izoelektrik bir EEG'yi sürdürmek için titre edildi.212 Bu grup, benzer dozlar verilen ancak pentobarbital tedavisi olmayan, yalnızca DMSO'ya sahip dört babun grubuyla karşılaştırıldı. DMSO-pentobarbital ve tek başına DMSO ile tedavi edilen dört maymunun her birini değerlendirmek için nörolojik bir skor kullanıldı ve sadece DMSO için iyi bir hayatta kalma ve sadece DMSO için birkaç eksiklik ve hafif eksiklikler ile iyi bir hayatta kalma ile sonuçlanan dört maymundan sadece bir tanesi (%25) ile sonuçlandı. DMSO-pentobarbital verilen dört babundan biri.212 Tedavi edilmeyen tüm babunları n ölüm oranı yüksekti ve ciddi nörolojik eksiklikler yaşadı.
Bu çalışma, MCA oklüzyonuna maruz kalan 4 babun sadece 1'inde DMSO'nun başarısına işaret etti. Rhesus mon anahtarlarını kullananlardan elde edilen bulgulardaki farklılığın olası nedenleri, babun çalışmasında kullanılan iki katı olan DMSO dozu (2.5 g/kg'a karşı 1 g/kg) ve doğum hızı (bolusa karşı yavaş infüzyon) olabilir. primat beyinlerinin, babunlar ve al yanaklı maymunlar da dahil olmak üzere, vasküler anatomi ve fizyolojileri açısından önemli ölçüde farklılık gösterdiği i gerçeğinin yanısıra.213

Babunlar ve makak maymunları arası ndaki önemli bir fark, babunları n belirgin ödem ve yüksek ölüm riski oluşturan MCA oklüzyonuna karşı daha yüksek hassasiyetidir.214.215 Bu sonuç DMSO kullanılarak yapılan babun çalışması nda MCA oklüzyonunun %75 ölümle sonuçlanması gerçeğiyle desteklenmektedir. kullanılan tedaviye ve tedavi edilmeyen 8 babunda %100 mortalite veya ciddi şekilde kötü sonuçlara bakılmaksızın.213 Sonuçolarak, bu babun çalışması ndaki MCA lezyonunun DMSO veya başka herhangi bir tedavinin değerini yeterince test edemeyecek kadar şiddetli olması muhtemeldir.

DMSO kullanılarak ikinci bir iskemik inme çalışması, de la Torre ekibi48,64 tarafı ndan 45 sincap maymununda gerçekleştirildi. Hayatta kalma oranı, 7 günün sonunda her tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanıldı. Sol MCA'ya retro-orbital kraniektomi ile erişildi ve 4 saat boyunca küçük bir Mayfield klipsi ile kapatıldı. hayvanlar vardı

Machine Translated by Google

10 hayvanı içeren sadece DMSO dışında rastgele 5 hayvan/gruba ayrıldı. Aşağıdaki tedaviler damardan verildi: Grup 1, fizyolojik salin; Grup 2, %50'lik bir çözelti içinde DMSO 1 g/kg; Grup 3, hematokriti %50 azaltmak için %6 dekstran solüsyonlu hemodilüsyon (HD); Grup 4, hiperbarik oksijen (HBO) 4 saat boyunca 2 atmosfer basıncı; Grup 5, DMSO + HBO; Grup 6, DMSO + HD. Bu çalışma, deneysel inmede HBO ve HD'nin kullanımıyla ilgili tartışmalı bulgular tarafından harekete geçirildi.

Bu çalışmanın sonuçları, DMSO'nun serebral enfarktüsteki potansiyel değerini doğruladı. Her tedaviden yedi gün sonra, DMSO ile tedavi edilen 10 hayvandan 8'i canlıydı ve 2 hayvanda karşı tarafta hafif parezi görüldü. DMSO-HD veya DMSO-HBO ile tedavi edilen hayvanlar, hafif ila orta nörolojik defisitlerle sırasıyla %50 ve %75 hayatta kalma oranına sahipti. Tek HD veya HBO verilen hayvanlar sırasıyla %34 ve %75 sağkalım oranları gösterdi, ancak nörolojik sonuçlar hemiparezi, uyuşukluk ve uyanıklık eksikliğini içeren orta ila şiddetli eksiklikler arasında değişiyordu.48,64 DMSO'yu HBO veya HD ile birleştirmek sonuç vermedi. 7 günün sonunda hayvanlar incelendiğinde, MCA oklüzyonundan sonra nörolojik sonucu iyileştirdiği görülmektedir.

Yalnızca HBO veya HD kullanılması, bu tedavilerin kendi başlarına MCA enfarktüsünden sonra beyin dokusuna nöroproteksiyon sağlamada yardımcı olmadığını ileri sürdü. Bu ajanlar tarafından nöroproteksiyon eksikliği, muhtemelen HBO tarafından sunulan beyin hücrelerine artan oksijenasyonuna ve önceki çalışmalarda önerildiği gibi HD tarafından sağlanan artmış serebral kan akışına rağmen belirgindi.

HBO'nun beyin dahil dokulara oksijeni arttırdığı bilinmesine rağmen, hiperoksik vazokonstriksiyonu arttırırken güçlü vazodilatör nitrik oksidi azaltarak CBF'yi azalttığını biliyoruz. dolaşımdaki hücreler.212b

1980'lerin başında sincap maymunu çalışmasının yapıldığı 64 HD, akut iskemik inme tedavisinde faydalı olduğuna inanılan bir teknikti. Esas olarak, hematokrit ve hemoglobin seviyelerini yaklaşık %25-50 oranında düşürerek serebral kan akışını artırmak için düşük moleküler ağırlıklı dekstran verilmesinden oluşuyordu. Bununla birlikte, randomize çok merkezli çalışmalar, o zamandan beri insanlarda iskemik inmeye uygulandığında bu yaklaşımın hiçbir yararı olmadığını göstermiştir.216 Benzer şekilde, HBO'nun iskemik hasar nedeniyle kan beslemesi bozulmuş inme hastalarında faydalı olduğu kuramlaştırılmış ve sonuçolarak, HBO'nun yararlı olduğu düşünülmüştür. oksijen tedarikini artırmak, hipoksiyi sınırlayarak beyne verilen hasarın boyutunu azaltacaktır. Bununla birlikte, kanıtların sistematik bir incelemesi şimdi bu tekniğin inme hastalarında yararlı olduğunun gösterilmediğini göstermektedir.217

Bu bulgular, bir inme sonrası görülen hipoksi ve iskemiye karşı koymak için bir ajanın CBF ve oksijenasyon arasındaki ince bir dengenin kritik olarak gerekli olduğunu göstermektedir. CBF ve organ dokusunun oksijenlenmesi arasındaki bu denge, hem CBF'yi hem de oksijen dağıtımını arttırdığı bildirilen DMSO tarafından sağlanabilir.41,118,137,136,209

Bu nedenle, DMSO'nun HD veya HBO ile kombine kullanımının gözden geçirilmesinde, bu kombine tedaviler, sincap maymunlarında MCA oklüzyonunu takiben tek başına verilen DMSO ile karşılaştırıldığında hiçbir sinerjizm gözlemlenmedi.64
Aslında, DMSO'nun HBO veya HD ile kombinasyonu, tek başına verilen DMSO'nun etkinliğinden bir veya iki puan düşmüş olabilir. Bununla birlikte, tedavi edilen hayvanlar

Machine Translated by Google

tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla daha az parezi gösterdi ve inmeden sonra daha uyanıktı, ancak sadece HBO veya HD'ye DMSO eklendiğinde.63,64

Moğol gerbil, beyninde Willis çemberinin bir parçasını oluşturan posterior komünikasyon arteri olmadığı için iskemik inme araştırmalarında kullanılan bir hayvandır. Willis çemberinin işlevi, iki ICA'dan ve bir baziler arterden serebral dolaşıma gevşek bir teminat halkası oluşturarak beyne ve çevresindeki yapılara kan sağlamaktır. Posterior komünikan arterin olmaması, ortak bir karotid arterin tek taraflı ligasyonunun tüm hemisferde ipsilateral beyin enfarktüsü ile sonuçlanabileceği anlamına gelir. Bu gerbillerin yaklaşık 300'ü, DMSO'nun ortak karotid arterin ligasyonunu takiben beyni iskemik enfarktüsten koruyup koruyamayacağını test etmek için kullanıldı. Bu muazzam çalışmanın sonuçları, DMSO tedavisinin, salinle tedavi edilen kontrollere kıyasla tripan mavisi boyama ile ortaya konan serebral enfarktüs hacmini önemli ölçüde azalttığını gösterdi.218

DMSO tedavisini takiben enfarktüs hacminin azalması, Shimizu ve meslektaşları tarafından219, fokal beyin enfarktüsü oluşturmak için MCA için filament oklüzyon yöntemi kullanılarak doğrulandı. Enfarktüsten 30 dakika önce intraperiton müttefiki enjekte edilen 0.1-1.0 mL'lik dozlarda DMSO, tedavi edilmeyen kontrollere göre önemli ölçüde daha az enfarktüs hacmiyle sonuçlandı.219

Bardutzky ve meslektaşları tarafından sıçanlarda DMSO tedavisi ile azaltılmış enfarktüs hacmi için daha fazla destek elde edildi.220 Bu çalışma, aynı deneysel ortamda iskemi başlangıcına göre ilaçuygulamasının farklı zaman noktalarını incelemesi açısından benzersizdi. Ayrıca, DMSO'nun fokal beyin iskemisinden sonra yaralanmayı önlemek için serebral kan akışını artırıp artırmadığını belirledi. Daha sonra, tedavi edilen ve edilmeyen hayvanlarda hayatta kalan sıçanları nörolojik durum açısından değerlendirdi. Bu nedenle, çalışma kantitatif perfüzyon ve MRI kullanarak iskemik lezyonun uzay-zamansal evrimi üzerinde DMSO'nun etkilerini değerlendirdi ve DMSO'nun serebral kan akışı mekaniği üzerindeki etkisini inceledi.220 MCA'da intraluminal filament oklüzyon tekniği kullanılarak kalıcı fokal serebral iskemi indüklendi. 1.5 g/kg'da verilen DMSO'nun, infüzyon MCA oklüzyonundan 20 saat önce veya 1 saat sonra başlatıldığında enfarktüs boyutunda oldukça anlamlı bir azalma ile sonuçlandığı bulundu. DMSO, oklüzyondan 1 saat sonra başlatılan 0.75 g/kg'lık bir dozda enfarktüs hacmini azaltmada da etkiliydi, ancak nöro-korumanın kapsamı, 1.5 g/kg'lık yüksek dozla karşılaştırıldığında daha az güçlüydü.220

MCA oklüzyonundan 24 saat sonra nörolojik skorlar, tedavi uygulanmayan gruba kıyasla oklüzyondan 20 saat önce DMSO verildiğinde önemli ölçüde iyileşti.220
Ayrıca oklüzyondan 1 saat sonra verilen DMSO da kontrollere göre iyileştirildi.220

Tedavi edilmeyen hayvanların %50'sinin MCA oklüzyonundan 48 ila 72 saat sonra zamanından önce öldüğü 3 günlük hayatta kalma grubunda DMSO ile nöro-koruma gösterildi, ancak MCA'dan 1 saat sonra başlanarak 1.5 g/kg DMSO verilen DMSO grubunda hiçbir sıçan zamanından önce ölmedi tıkanıklık.220

Tedavi edilmeyen kontrol hayvanlarında iskemik olmayan yarı küreye kıyasla ortalama %36'ya düşen iskemik yarı küredeki serebral kan akışı, önemli farklılıklar olmaksızın hem kontrol hem de DMSO gruplarında sabit kalmıştır.

Bu çalışma, yaygın olarak kullanılan ve yerleşik bir kalıcı fokal serebral iskemi modelinde DMSO kullanılarak güçlü bir nöro-koruma olduğunu göstermiştir.220 Nöroprotektif

Machine Translated by Google

DMSO'nun etkisi in vivo olarak difüzyon ve perfüzyon görüntüleme, nörolojik skorlama ve ölüm sonrası enfarktüslü bölgenin tetrazolyum boyama hacmi ile gösterildi. Kullanılan etkili DMSO dozları da klinik olarak anlamlıydı ve insanlarda iyi tolere edildiği gösterildi.220

DMSO'nun beyin iskemisi ve reoksijenasyonunu takiben enerji metabolizması ve işlevi üzerindeki etkisi 1991 yılına kadar ayrıntılı olarak çalışılmamıştı. Gilboe ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışma221, izole iskeminin 14 dakikalık reoksijenasyonu sırasında DMSO'nun aşağıdaki metabolik ve fonksiyonel etkilerini bildirdi. köpek beyni. Kan gazları, EEG, işitsel uyarılmış potansiyeller, glukoz için serebral metabolik hız (CMRglc) ve oksijen için serebral metabolik hız (CMRO2) deney boyunca izlendi.221

Çalışmanın sonunda beyin dokusu yüksek enerjili fosfatları, karbonhidrat içeriği ve tiyobarbitürik asit reaktif materyali (TBAR lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir) ölçmek için beyin örnekleri alındı. Tedavi edilmeyen 14 dakikalık iskemik beyinlerde 60 dakikalık reoksijenasyondan sonra, laktat, adenosin monofosfat (AMP), kreatin (Cr), hücre içi hidrojen iyon konsantrasyonu (iH+) ve TBAR değerleri dahil olmak üzere doku hasarı belirteçleri, yaralanmamış olanlardan önemli ölçüde daha yüksekti. beyin dokusu ve enerji molekülleri ATP, kreatin fosfat (PCr), CMRglc, CMRO2 ve enerji yükü (EC) değerleri, normoksik beyin kontrol örneklerine kıyasla önemli ölçüde düşüktü.221 DMSO'ya maruz kalan beyinlerde, TBAR değerleri kontrol düzeyine yakındı. DMSO ile tedavi edilen beyinlerde EEG ve işitsel uyarılmış potansiyellerde belirgin iyileşme gözlendi. İşitsel uyarılmış potansiyellerin ve EEG'nin restorasyonu, DMSO'nun iskemiye maruz kalan beyindeki hücre zarı yapılarının korunması ve restorasyonunda yer aldığını gösterir.221

DMSO tedavisi ayrıca, tedavi edilmeyen beyinlere kıyasla postiskemik beyinlerde ATP, CMRO2 ve PCr değerlerini önemli ölçüde artırdı ve zararlı laktat ve kreatini düşürdü.221 Bu bulgular, DMSO'nun postiskemik reperfüzyon sırasında beyin metabolizmasını normalleştirmeye yakın göründüğünü gösterdi, bu bulguyu açıklayabilecek bir bulgu kısmen beyne iskemik hakaretlerden sonraki yararı. Bu etki tamamen DMSO tarafından serbest radikal süpürmesinden kaynaklanmayabilir, çünkü iskemiyi takiben serbest radikalleri azaltmak tek başına beyin metabolizmasını iyileşmesini iyileştirmez. DMSO'nun nöro-koruyucu etkisi için daha olası bir açıklama, biyoenerji başarısızlığı yerleşmeden önce iskemik beyin hücrelerinin enerji metabolizmasını kısmen normale döndürmekle ilgilidir. Bu sonuç DMSO'nun hücresel oksijen tüketimini ve sinaptik disfonksiyonu azaltırken enerji yakıtlarını, ATP ve PCr'yi artırmadaki etkisini gösteren kanıtlarla desteklenir . beyin iskemisi.50

Herhangi bir nedenle biyoenerjetik başarısızlık meydana geldiğinde, beyin hücre metabolizmasının hızla azaldığını ve hücrenin nekroz ve ölüme yol açan bir süreçbaşlattığını belirtmek önemlidir. Serebral iskemi meydana geldiğinde, oksijen ve glukoz formundaki ATP kaynağı, oksidatif fosforilasyonun tükenmesine veya durması na yol açan bir süreçolan yetersiz beyin kan akımı iletimi nedeniyle hızla azalabilir.

Oksidatif fosforilasyon, sitrik asit döngüsünün gerçekleştiği, ATP üretmek için besinlerin oksidasyonu ile enzimlerin ve enerjinin serbest bırakıldığı beyin hücrelerinin mitokondrileri içindeki metabolik yoldur. ATP moleküldür

Machine Translated by Google

hücrelere enerji sağlar ve hücresel metabolizmanın çalışmasına izin verir. Mitokondri veya ATP sentezini katalize eden süreç, iskemik inmede olduğu gibi geri dönüşü olmayan bir şekilde hasar gördüğünde, hiçbir nöroprotektif ajan veya müdahale nöronal ölümü tersine çeviremez. Bu basit kavramla ilgili önemli olan, bazı araştırmacıların ölümcül bir lezyonun oluştuğu, geri dönüşü olmayan nöron ölümünün elde edildiği, varsayılan bir nöroprotektif ajanın tedavisinin verildiği, nöronal ölümün tersine çevrilememesi ve sonuçların gözlemlendiği çalışmalardan elde ettikleri hatalı izlenimdir. ajanın başarısızlığı hakkında bir sonuçvarsayılır.

Olağandışı koşullar altında, nöroprotektif ajan, nöronların canlanana veya ölüme kadar uykuda kalabileceği iskemik yarı gölgede olduğu gibi, yalnızca beyin hasarının genişlemesini önleyebilir veya hasarlı beyin hücrelerinin ölmesini potansiyel olarak koruyabilir.

Buna bir örnek, iskemik inme için FDA onaylı tek tedavi olan tPA'nın göreceli etkinliğidir. Çalışmalar, tPA'nın en etkili olduğu 3-4½ saatlik zaman aralığında, hastaların %26'sının tedavi olmaksızın spontan olarak normale döndüğünü ve tPA ile tedavi edilirse %13'ünün esasen normale döndüğünü göstermiştir.224
Bu bulgu, akut iskemik inmeden sonra beynin bir kısmının hala kurtarılabilir olduğu düşünülse bile, şu anda mevcut olan en iyi tedaviyi takiben hastayı preoklüzyon durumuna döndürme şansının gerçekten sınırlı olduğunu göstermektedir.
tPA trombolizinin potansiyel zararı, bir farmakolojik ajan tarafından nöroproteksiyon potansiyelinin bir başka değerlendirmesidir. tPA'nın hastalara zarar verebileceği konusunda da önemli endişeler var. Örneğin, semptomatik intraserebral kanama gelişen hastaların yüzdesinin tPA tedavisi ile plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0,6'dan tPA ile tedavi edilen hastalarda %6,4'e yükseldiği bildirilmiştir.225

Bu, DMSO'nun çeşitli beyin ve omurilik yaralanmalarında potansiyel yeteneğini test eden bazı deneylerin, lezyonun neden olduğu hasarı önlemede veya tersine çevirmede kısmi veya eksik başarı göstermesinin nedeni olabilir. Bu tür tedavilerin başarısı ve yararı, yaralanmanın ağırlığı, bir plasebonun ya da tedavi olmaması nın göreli yararı ve deneysel ajanın güvenliğinin aşısından değerlendirilmelidir.

Bu anlamda, DMSO'nun lipit peroksidasyonunu önleme ve ATP ve PCr gibi yüksek enerjili fosfatları biyoenerji yetmezliğine doğru giden beyin dokusu karşısında artırma yeteneği, nöroproteksiyon alanında daha fazla araştırmayı zorunlu kılan dramatik bir ilerleme oluşturmaktadır.

tPA, asetilsalisilik asit (aspirin) ve klopidogrel bisülfat (Plavix) gibi trombolitiklerin etkisinin temeli gibi görünen DMSO tarafından başka bir özelliğin incelenmesi, genellikle uzun süreli serebral iskemiden kaynaklanan bir durum olan trombosit agregasyonunu inhibe etmedeki etkileridir. Birçok çalışma, beyin trombozunun inmenin başlıca nedeni olduğunu göstermiştir. Serebral tromboz, bir kan pıhtısı bir serebral damarı kısmen veya tamamen bloke ettiğinde ortaya çıkabilir. Pıhtı veya trombüs, bir trombosit tıkacı oluşturan trombositlerin agregasyonu yoluyla, yaralanmamış veya hafif şekilde yaralanmış bir beyin damarındaki hemostatik sürecin uygun olmayan bir aktivasyonundan kaynaklanır. Pıhtı damar duvarına yapışabilir ve beyin kan akışını engelleyebilir veya tamamen keserek doku ölümüyle sonuçlanabilir. Serebral tromboz tedavisi, tanı doğrulanır onaylanmaz başlatılabilir. Bunlar, çoğunlukla toplanmış trombositlerden oluşan pıhtıyı parçalamak için tPA, klopidogrel ve aspirin gibi trombolitiklerin kullanılmasından oluşur. Trombosit deagregasyonundan sonra daha fazla pıhtı oluşmasını önlemek için kan sulandırıcılar (antikoagülan

Machine Translated by Google

DMSO'nun embolik inmeden 6 saat sonra 2 g/kg olarak verildiğinde, MCA'ya emboli uygulanan melez köpeklerde trombozu önlediği gösterilmiştir. DMSO ile tedavi edilen hayvanların normal davranışları olduğu ve deneysel embolizasyonun ardından hiçbir nörolojik eksiklik olmadığı gözlemlendi.226 Buna karşılık, embolizasyondan sonra dokuz kontrol hayvanından üçü öldü, talamusta, içkapsülde ve piriform kortekste büyük enfarktüsler görüldü. hayatta kalanlar kontralateral hemi pleji ve bilinçbozukluğu gösterdiler.226 Bu çalışmanın yazarları, DMSO'nun postiskemik dönemdeki olumlu etkilerinin, trombosit deagregatörü olarak etkisinden kaynaklanabileceğini öne sürdüler. Bu fikir makul görünüyordu çünkü önceki çalışmalar metoheksital ve bu durumda DMSO gibi ajanların iskemik kan damarlarındaki endotelyal membranı koruyabildiğini ve böylece prosta siklin'in iskemi bölgesinde endotel hücrelerinden salınmasına izin verdiğini göstermiştir. trombosit agregasyonu.227 Bu kavram, trombosit agregatlarından oluşan serebral damar pıhtılarını çözmek için tPA'nın ve daha fazla trombosit agregasyonunu önlemek için klopidogrel veya aspirinin kullanılmasının temelidir.

DMSO'nun trombosit ayrıştırıcısı olarak işlev görebileceği varsayımı yanlıştır. karotid arterleri tıkanmış olan sıçanlarda daha sonraki bir çalışmada kesinleşti.

Dujovny ve ekibi102, taramalı elektron mikroskobu kullanarak deneysel olarak tıkanmış karotid arterleri incelediler ve tedavi edilmemiş kontrol hayvanlarında bu damarlarda ağır trombosit, kırmızı hücre kümeleri, fibrin ve endotelyal düzleşme gözlemlediler. Karotis oklüzyonundan 1 saat önce intravenöz DMSO (2 g/kg) ile tedavi edilen hayvanlarda endotelyal koruma görüldü ve trombosit veya fibrin kümelenmesi görülmedi.102

Dujovny ve ark.102 tarafından elde edilen bulgular , DMSO'nun deneysel beyin travması ve serebral iskemide yararlı etkisinin, en azından kısmen, DMSO'nun trombosit agregasyonunu azaltarak mikrosirkülasyon üzerindeki koruyucu etkilerine bağlı olabileceğini ve böylece postiskemik reperfüzyon hasarı .

DMSO'nun trombositler üzerindeki bu etkisi, arteriyel tromboz için mevcut terapinin, siklooksijenaz inhibitörleri (aspirin), ADP reseptör inhibitörleri (klop idogrel, tiklopidin), adenosin geri alım inhibitörleri (dipiridamol) gibi trombosit deaggregatörlerinin tatbik edilmesini içerdiği açısından tamamen makul görünmektedir. , PDE inhibitörleri (silostazol) ve fibrinojen için plak reseptörünü bloke edebilen glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri (tirofiban). DMSO'nun hangi sınıf antiplatelet ilaçlara ait olabileceği henüz belirlenmemiştir.

BEYİN FÜZE YARALANMASINDA DMSO

Tarihsel bir bakış açısından, topluma tanıtılan en sefil yaratıklardan biri, tabancanın avlanmak veya hedef talimi için değil, yalnızca insanları öldürmek amacıyla icat edilmesidir. 1970'lerden bu yana, ateşli silah ölümleri Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl önemli ölçüde arttı. İstatistikler, 1988'de Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 34.000 ateşli silahla ölüm olduğunu ve bunların üçte birinin kafatasında ateşli silah yaralanması olduğunu gösteriyor. Karşılaştırma yapacak olursak, Kanada istatistikleri aynı dönemde ateşli silah yaralanmalarından 1450 ölüm olduğunu gösteriyor.228 ABD'nin büyük şehirlerinde, kafaya yönelik kurşun yaraları, beyindeki tüm travmaların en yüksek nedeni olarak sıralanıyor.

Silahlardan ateşlenen mermiler, düşük hız (<300 m/s) veya yüksek hız (>300 m/s) olarak sınıflandırılmaya eğilimindedir, ancak hem yüksek hem de düşük hızlı mermiler nedeniyle bu bir tekniktir.

Machine Translated by Google

patolojilerini yaratırken benzer şekilde hareket ederler. Kafaya yüksek veya düşük hızlı füze yaraları, kan damarları da dahil olmak üzere dokuda patlama yaralanmaları na neden olan geçici bir boşluğa neden olma eğilimindedir. Önemli kan damarları hasar gördüğünde ve kanama durdurulamadığında, hasta muhtemelen yaralanma bölgesindeki kan kaybından ölecektir.

Bir merminin beyindeki yörüngesi, izi boyunca yapıları ezdiği için büyük bir önem taşır. Beyin sapını veya omurilik sıvısını n bulunduğu ventrikül odacıklarını kesen mermiler özellikle öldürücüdür.

Kafaya gelen kurşun yaraları neredeyse her zaman ölümcüldür ve en iyi senaryoda, kurbanı ciddi nörolojik sakatlıkla bırakabilir. Kafalarından vurulan kurbanların üçte ikisinin hastaneye ulaşamadan öldüğü tahmin ediliyor.

Yüksek hızlı bir mermi kafaya çarptığında, kafatası genellikle küçük parçalara ayrılarak sadece beyinde daha fazla yara oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda bir enfeksiyon kaynağı da oluşturur. Kafaya yönelik ateşli silah yaraları, kurşunun beyinde kaldığı yerde delici veya kurşunun beyinden çıktığı yerde delici olarak sınıflandırılır.

Kafasına kurşun yarası olan hasta hastaneye ulaşırsa, hastanın hayatta kalması için bir takım kritik sistemler ele alınmalıdır. Bunlar, hastanın iyi bir sonuçla hayatta kalması için agresif bir şekilde tedavi edilmesi gereken yüksek ICP, düşük oksijenasyon, hipertansiyon, düşen serebral kan akışı ve yükselen sere brovasküler direnci tedavi etmeyi içerir. BT taraması ile bir hematom doğrulanırsa, kraniyotomi ve pıhtının cerrahi olarak boşaltılması yapılabilir, ancak yüksek ICP devam edebilir. Beyindeki yüksek basınçmannitol tedavisine yanıt verebilir, ancak ICP'nin mannitol tedavisinden öncekinden daha yüksek geri döndüğü bir geri tepme etkisi sıklıkla görülür.229

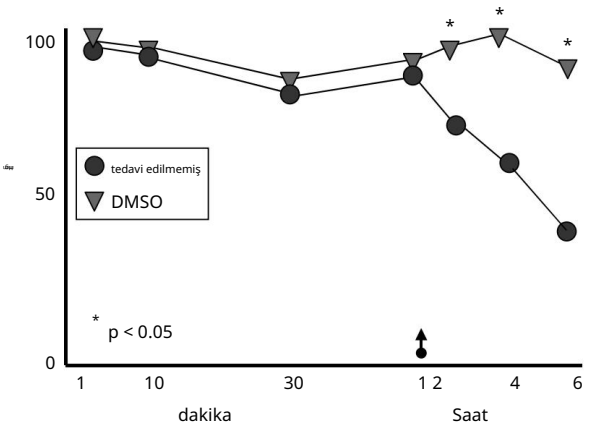
Hastalar derin komadaysa ve komaya neden olabilecek bir intrakraniyal hematom yokluğunda beyin sapı işlevine dair minimal kanıt varsa, ölümcül bir sonuçneredeyse her zaman kesindir.

Brown ve meslektaşları 230 tarafından, 1. seviye travma merkezi olarak sınıflandırılan bir hastane olan Chicago Üniversitesi Hastaneler ve Klinikler Nöroşirürji Bölümünden önemli bir çalışma rapor edilmiştir. Travma merkezleri, araba kazaları, patlamalar ve ateşli silah yaralanmaları gibi ciddi yaralanmalarla ilgilenmek üzere tasarlanmıştır.

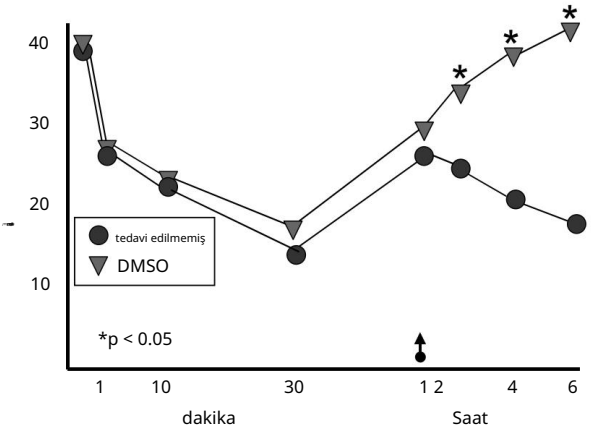
Brown ve ortakları 230 tarafından yapılan araştırma , 1980'lerde Chicago da dahil olmak üzere ABD'nin birçok büyük şehrinde görülen ve bu güne kadar içkarartıcı bir şekilde devam eden kafaya kurşun yaraları nedeniyle ölümlerin korkunçoranı tarafından harekete geçirildi. Çalışmanın amacı, kafaya bir kurşun yarası nı simüle eden bir füze yaralanması nın tedavisi olarak mannitolün klinik yararlılığını bulmak ve bu ozmoliti tedavi edilmemiş kontrollerle karşılaştırmaktı. Ek olarak, DMSO'nun insan dışı primat beyin travması nda ve fokal iskemik beyin hasarı nda etkili olduğu zaten gösterilmiş olduğundan, mannitolün etkileri de DMSO ile tedavi edilen hayvanlarla karşılaştırıldı.

Çalışmaya yedi rhesus maymunu dahil edildi. Anesteziden sonra maymunlar, kan gazları ve hema tokrit ile birlikte ICP, serebral kan akışı, CPP, serebrovasküler direnç, kan basıncı ve serebral metabolik oksijen tüketimi için izlendi.230 Bir BB pelet füzesi 90 m hızla ateşlendi. /s sağ beyin yarımkürede yapılan bir çapak deliğinden. Hayvanlar, yaralanmadan 1 saat sonra intravenöz bolus olarak mannitol (0.05 g/kg, %25 solüsyon) veya DMSO (%50 solüsyonda 0.05 g/kg) aldı ve bu dozlar, ICP 20 mm Hg basıncının üzerine çıktığında tekrarlandı . . Tedavi başlatıldıktan 1 saat sonra tüm parametreler ölçüldü. Hayvanlar, son ölçümler yapıldıktan 6½ saat sonra öldürüldü. Sonuçlar, Şekil 8.7 ila 8.10'da özetlenmiştir.

Machine Translated by Google



ŞEKİL 8.7 Ortalama arter basıncı, tedavi edilmeyen kontrollerde (koyu halkalar) yaralanmadan 1 saat sonra düştü, ancak tedaviden 1 saat sonra başlayan DMSO (üçgenler) tedavisini takiben sabit kaldı. (Brown, FD ve diğerleri, Ann. NY Acad. Sci., 411, 245, 1983'ten uyarlanmıştır.)



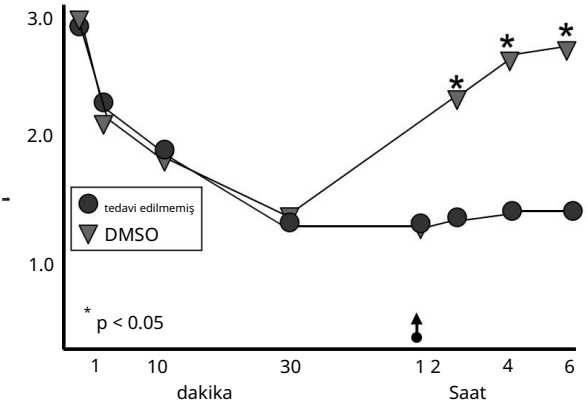
ŞEKİL 8.8 Serebral kan akışı, tedavi edilmeyen kontrollere (koyu halkalar) kıyasla yaralanmadan sonra %50'den fazla düştü ve DMSO'dan (üçgenler) 1 saat sonra yükseldi. (Brown, FD ve diğerleri, Ann. NY Acad. Sci., 411, 245, 1983'ten uyarlanmıştır.)

ICP, yaralanmadan 1 dakika sonra tüm hayvanlarda yükseldi ve DMSO'dan 1 saat sonra önemli ölçüde düştü ve 6 saat sonra yaralanma öncesi seviyelere ulaştı.230

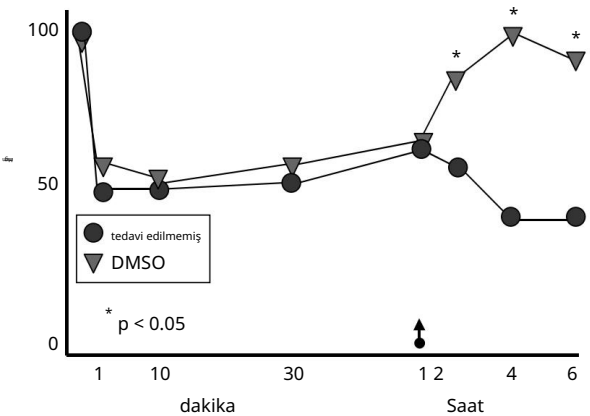
Tedavi edilmeyen hayvanlarda, ortalama arter basıncı yaralanmadan sonra kısa bir süre yükseldi ve ölüme kadar sonraki 6 saat boyunca kademeli olarak azaldı. DMSO, yaralanmadan 1 saat sonra hipotansif süreci önemli ölçüde tersine çevirdi230 (Şekil 8.7).

DMSO, tedaviden 1 saat sonra ortalama arter basıncını, serebral kan akışını, CPP'yi ve oksijen tüketiminin metabolik hızını stabilize edebildi. ICP ayrıca DMSO.230 tarafından yaralanma öncesi seviyelere düşürüldü

Machine Translated by Google



ŞEKİL 8.9 Oksijen tüketiminin serebral metabolik hızı, yaralanmadan sonra tüm hayvanlarda azaldı ve tedavi edilmeyen hayvanlara (koyu halkalar) kıyasla DMSO'dan (üçgenler) sonra aşamalı olarak yükseldi. (Brown, FD ve diğerleri, Ann. NY Acad. Sci., 411, 245, 1983'ten uyarlanmıştır.)



ŞEKİL 8.10 CPP, yaralanmadan sonraki 10 dakika içinde temel değerlerin neredeyse yarısına düştü ve DMSO (üçgenler) tarafından tersine çevrildi. DMSO tedavisinden iki saat sonra, CPP değerleri, tedavi edilmeyen hayvanların (koyu halkalar) aksine taban çizgisine dönmüştür. (Brown, FD ve diğerleri, Ann. NY Acad. Sci., 411, 245, 1983'ten uyarlanmıştır.)

Serebral kan akışı, DMSO'dan sonra belirgin bir şekilde yükseldi (Şekil 8.8) ve bu artış, tedavi edilmeyen hayvanlardaki önemli düşüşlerle karşılaştırıldığında, oksijenin serebral metabolik hızı (Şekil 8.9) ve CPP (Şekil 8.10) için görülenlerle paraleldi.230

CPP, ortalama arter basıncı ile ICP arasındaki farktır ve serebral yataklar boyunca vasküler basınç gradyanını temsil eder. Düşük serebral kan akışının ve CPP'nin beyin travması olan hastalarda potansiyel olarak zararlı olduğu ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğu artık iyi bilinmektedir.231,232

Daha az net olan şey, beyin kan akışını veya CPP'yi değiştirmenin klinik iyileşmeye yol açıp açmayacağıdır. Brown ve ark.230 tarafından yapılan çalışma, travmatize beyin

Machine Translated by Google

yeterli serebral kan akımı ve tatmin edici oksijen metabolizması elde edilebilmesi için normal bir CPP gerektirir. Bu düşünce şimdi Beyin Travma Vakfı'ndan araştırmacıların çalışmalarıyla destekleniyor.

DMSO'nun bir füze yaralanmasından sonra ortalama arter basıncını stabilize etme yeteneğine ilgili olarak, çeşitli çalışmalar, yaralanmadan sonraki ilk birkaçsaat içinde hipotansiyon epizodları yaşayan hastalarda beyin travmasının kötüleştiğini belgelemiştir.233.234

FÜZE YARALANMASINDA DMSO MANNITOL İLE KARŞILAŞTIRILDI

Beyindeki füze yaralanmasını takiben tedavi uygulanmamasına karşı DMSO ile elde edilen olumlu sonuçlara dayanarak, Brown ve meslektaşları tarafından başka bir çalışma tasarlandı. Bu çalışma230 DMSO'yu beyindeki bir füze yaralanmasının ardından serebral travmanın standart tedavisi olan man nitol ile karşılaştırdı. Mannitolün ölçülen her parametrede hiç tedavi görmemekten daha iyi olduğunu gözlenirken, CPP, ortalama arter basıncı, serebral kan akışı ve oksijen metabolizması DMSO'nun mannitol tedavisinden çok daha üstün olduğunu gösterdi.230 Yazarların bu bulgulardan çıkardığı sonuçşuydu: fark, DMSO'nun model yaralanması nda mannitolden daha etkili bir ajan olduğunu ve DMSO'nun kardiyak iskemiyi takiben iyi kardiyak debiyi sürdürme yeteneği de dahil olmak üzere birçok hesaplanamaz faktörden kaynaklanmış olabileceğini gösterdi; bu, beyin travmasını komplike hale getiren sıklıkla görülen bir problemdir.137,230,235

YAŞLANMA ARAŞTIRMALARINDA DMSO

Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama insan ömrü, son 100 yılda erkeklerde 50'den 78'e, kadınlarda 80'e yükseldi. ABD'ye göre
Nüfus Sayım Bürosu tahminlerine göre, 2050 yılına kadar her beş Amerikalıdan biri 65 veya daha büyük olacak ve en az 400.000 kişi 100 veya daha büyük olacak.236 yaşlanma sürecini ve insanların 120 veya daha fazla yaşına kadar sağlıklı ve üretken kalmasını sağlar.

Yaşlanma araştırmaları, hücrelerin enerji ve oksiradikal oluşumuna kök salması için telomeraz üzerine çalışmaları içeren binlerce laboratuvarın odak noktası haline geldi. Ayrıca, DNA hasarının önlenmesi ve genetik mühendisliği gibi yaşam süresini uzatan hücresel ve moleküler mekanizmaların yanısıra sağlıklı beslenme, egzersiz ve hastalığa yönelik risk değerlendirmesini içeren yaşam tarzı hedeflerinin manipülasyonu, sağlıklı yaşamın uzatılmasında önemli bir mekanizmadır.

Yaşlanma, çeşitli moleküler yollar ve biyokimyasal olaylar tarafından yönlendirilen karmaşık bir süreçtir ve yaşam süresinin çeşitli entegre süreçlerin sonucu olması çok da şaşırtıcı değildir. Yaşlanmayı yalnızca moleküler veya genetik mekanizmalar açısından anlamayı zorlaştıran bu süreççeşitliliği idir. Uzun ömürlülüğü incelemeye yönelik bir araştırma yaklaşımı, yaşlanmanın belirli biyokimyasal ve biyofiziksel süreçlerini tanımlamaya odaklanabilirken, başka bir yaklaşım, yaşlanma fenotiplerinin ve bunların değişkenliğinin anlaşılmasını teşvik etmelidir.

Ömrün uzatılmasına ilişkin araştırmaların çoğu şu anda Caenorhabditis elegans adlı bir yuvarlak kurt kullanılarak yapılıyor. Bu nematod bulaşıcı olmayan, patojenik olmayan,

Machine Translated by Google

ve parazit olmayan organizma. C. elegans , yaşlandırma araştırmaları için model bir organizma haline gelen yaklaşık 1 mm uzunluğunda şeffaf bir nematoddur. C. elegans , insan biyolojisinin merkezinde yer alan temel biyolojik aktivitelerin çoğunu paylaşan çok ilkel bir organizmadır. Bu organizma kadar basit, sadece 302 nöron ve yaklaşık 7000 sinaps içeren bir sinir sistemine sahiptir, yaklaşık 100 milyar nörona ve muhtemelen bin defaya sahip insan beynine kıyasla

daha fazla sinaps

Basit sinir sistemi, davranışları ve hatta ilkel öğrenmeyi ifade etmesine izin veriyor gibi görünüyor.

C. elegans'ın bir başka kullanışlı özelliği de şeffaflığıdır, hücre farklılaşması ve hücre gelişiminin çalışmasına izin veren bir ayrıntı, yaşlanma çalışmasında önemli olan özellikler.

Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü 2002 yılında Sydney Brenner, Robert Horvitz ve John Sulston'a organ gelişiminin genetik düzenlenmesi ve programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ile ilgili keşifleri ve C. eleganlar. Bu çalışma, insan fizyolojisi ve patofizyolojisini anlamamıza çok katkıda bulunmuştur.

C. elegans , yaşlanma ve uzun ömür üzerinde etkisi olabilecek bileşikleri test etmek için kullanılabilir. C. elegans'ın kullanımı, uzun ömürlülüğü incelemek için yararlı bir yaklaşımdır çünkü solucanın hızlı, geleneksel bir ömrü yaklaşık 14-20 gün, boyutu küçüktür, laboratuvarda bakımı kolaydır ve güçlü bir genetik araçsetine sahiptir. Ömrünü uzattığı bilinen spesifik genleri ekleyerek, çıkararak veya değiştirerek genomun oluşturulması nispeten rutin prosedürlerle yapılabilir. Solucan -80°C'de dondurulabilir ve iyi bir hayatta kalma ile 10 yıl saklanabilir.

DMSO, birçok çalışmada C. elegans'ın ömrünü uzattığı bildirilen bileşikler için bir çözücü olarak kullanılmıştır, ancak bu çalışmalarda DMSO'nun inert olup olmadığı veya ömrünü uzatmada bir rol oynayıp oynamadığı belirlenmemiştir.237,238

DMSO'nun eylemsiz olduğunu varsayarsak, yazarlar herhangi bir pozitif işlev fark edemediler. DMSO'nun C. elegans'ın ömrü hakkında .

Ancak son zamanlarda DMSO'nun kendisinin C. elegans'ın ömrünü uzattığı bildirildi. Wang ve ark.239 tarafından yapılan bir araştırma , DMSO'nun C. elegans'ın ömrünü doza bağlı bir şekilde uzattığını ortaya koydu. C. elegans'ın ortalama ömrü %0,01 ila %2 arasında değişen dozlarda DMSO tedavisi ile %15 ve %23 arttı ve %0,5'te maksimuma ulaştı . %5 DMSO konsantrasyonlarında, C. elegans'ın ortalama ömrünü azaltarak DMSO'nun bu konsantrasyonda toksik olduğunu gösterir.239

Bu çalışma aynı zamanda bu model nematodda yaşam süresini uzatmak için DMSO'nun altında yatan mekanizmayı netleştirmeye çalıştı . Birkaçdeney, DMSO'nun gen ekspresyonunu modüle ederek C. elegans'ın ömrünü arttırdığını ileri sürdü . Bu deneyler, insülin/IGF-1 sinyal yolunda (Wang) DMSO modüle eden gen ekspresyonunu işaret etti. Genetik analiz, DMSO'nun bu organizmanın termal stresi sırasında herhangi bir yaşam uzatması olmadığı için diyet kısıtlaması veya termal direnç yoluyla işlev görmediğini ileri sürdü.239

Wang ve arkadaşlarının239 çalışmasından DMSO'nun yaşlanma karşıtı özelliklerinin keşfi, DMSO'yu diğer yaşlanma modellerinde denemek için iyi bir temel sağlar ve ömrü uzatmadaki rolünü daha kesin olarak ayrıntılandırır.

Machine Translated by Google

DENEYSEL DEMANSTA DMSO

Demans, beyin fonksiyonlarını etkileyen bozuklukların neden olduğu bir grup semptom için kullanılan terimdir ve bu nedenle spesifik bir hastalık değildir. Demans, entelektüel işlevlerin ilerleyici bozulması ve günlük aktiviteleri yerine getirememe ile karakterizedir. Hafıza kaybı, bunamanın erken ve yaygın bir belirtisidir.

AD ve VaD, yaşlı insanlar arasında en yaygın iki bunama şeklidir. Geleneksel olarak ayrı patolojiler olarak kabul edilse de, güçlü kanıtlar AD ve VaD'nin vasküler risk faktörleri, histopatoloji, klinik belirtiler, tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımı dahil ortak patojenik mekanizmaları paylaştığını göstermektedir.240

AD, beyni aşamalı olarak tahrip eden, sinaptik ve nöronal kayıplara neden olan, sonuçta hafızayı, zekayı ve bu süreçte insan onurunu yok eden sinsi bir hastalıktır.

AD yavaş yavaş beynin düşünce, planlama, dil ve hafızayı kontrol eden kısımlarını dahil etmeye başlar. AD'li kişiler, yakın zamanda olan şeyleri veya tanıdıkları kişilerin isimlerini hatırlamakta güçlük çekebilirler.

Zamanla, AD semptomları daha da kötüleşir. İnsanlar aile üyelerini tanımayabilir veya konuşma, okuma veya yazma konusunda sorun yaşayabilir. Dişlerini fırçalamayı veya saçlarını taramayı unutabilirler. Daha sonra, endişeli veya agresif olabilirler.

AD genellikle 60 yaşından sonra başlar. Yaşlandıkça risk artar. Hiçbir tedavi hastalığı durduramaz. AD'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde 5½ milyon insanı etkilediği ve 2050 yılına kadar 14 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir.

Şu anda AD'ye neyin neden olduğu bilinmemekle birlikte, bir süredir Abeta adı verilen anormal protein birikintilerinin amiloid plakları oluşturduğu ve beyin boyunca nörofibriler yumaklar oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu plak ve yumak birikiminin, yoğun nörodejenerasyona neden olduğuna ve nöronlar arasındaki iletişimi durdurduğuna, dolayısıyla bilişsel işlev kaybına ve sonunda bunamaya yol açtığına inanılıyor.

Bununla birlikte, demans anlayışımızda kavramsal bir değişim, 1993 yılında de la Torre ve Mussivand241'in sporadik AD'nin nörodejeneratif sonuçları olan vasküler bir bozukluk olduğunu önermesiyle geldi. Bu öneri, AD'de preklinik olarak geliştiği görülen metabolik, inflamatuar, hemodinamik ve fizyopatolojik olayların kronik beyin hipoperfüzyonuna ikincil bir serebral enerji krizi ile nasıl ilişkili olduğunu toplu olarak açıklayan güçlü epidemiyolojik, patolojik, farmakoterapötik ve nörogörüntüleme verileriyle desteklenmiştir. Beyne giden kan akışını azalması, tanımlanmış iki düzine vasküler risk faktörünün bir veya daha fazlasının varlığından kaynaklanıyor gibi görünmektedir.242 Bu risk faktörleri arasında tümü yaşlı bireyleri etkileyen ateroskleroz, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, diyabet tip 2 ve inme yer alır. ileri yaşlanma sırasında bu koşullardan kaynaklanan hasara karşı daha savunmasız olanlar.243

Bu yıkıcı demansı incelemek için birçok hayvan modelinin oluşturulması şaşırtıcı değildir. Kullanılan hayvan modelleri esas olarak AD'nin başlangıcında başlayan patolojik süreci durdurmayı, yavaşlatmayı veya tersine çevirmeyi amaçlayan potansiyel farmakoterapiyi test etmeye ve taramaya hizmet eder. AD modelleri, anormal derecede yüksek seviyelerde Abeta peptidleri üreten transgenik fareleri, kolinerjik sistemi manipüle edilebilen 244.245 hayvanı, indüklenmiş amnezili 246 hayvanı, 247 tau için nakavt fareyi, 248 hafıza ile ilgili bölgelerin lezyonları olan hayvanlar,249 ve hatta nematod C. elegans. 250

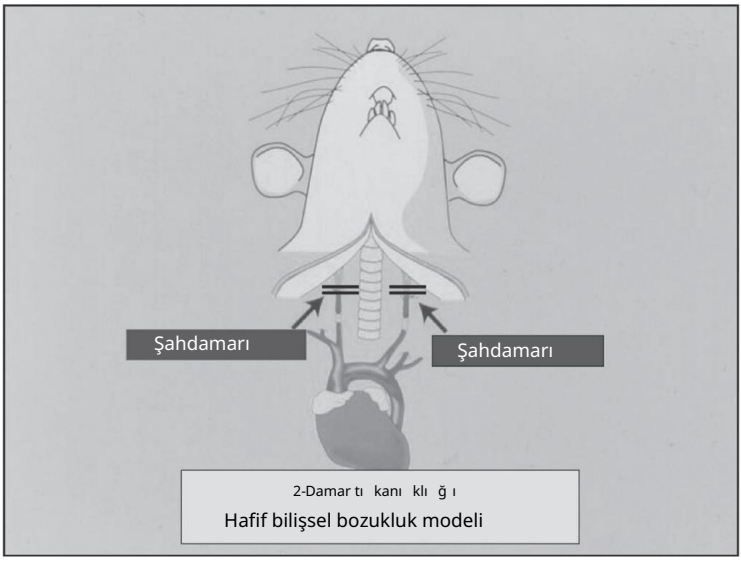
Machine Translated by Google

Bir sıçan demans modeli geliştirildi251 ve DMSO'nun yeteneğini incelemek için kullanıldı. glikolitik ara ürün FDP.252,253 ile kombine

Bu model, beyni sitotoksik kimyasallar, soğuk dondurma veya fokal elektrolitik lezyonlarla lezyonlayarak daha önce indüklenen beyin iskemisini kullanan diğer modellerin çoğu anlamında benzersizdi. Geçici veya geçici iki taraflı ortak karotid arter tıkanıklığı (2-damar tıkanıklığı [2-VO]) beyne doğrudan zarar vermedi, bunun yerine kronik beyin hipoperfüzyonunun ve bunun hafıza bozukluğu yaratmadaki etkisinin meydana geldiği bir sürece izin verdi. Bu patolojik ve ilerleyici süreç uzun bir süre boyunca AD'nin klinik öncesi öncüsü olan hafif bilişsel bozulmaya neden olan ciddi insan karotid arter stenozu veya tıkanıklığını taklit eder.254,255

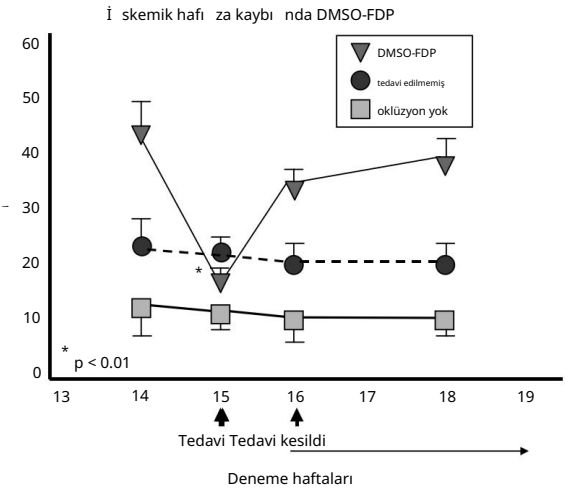
14 aylık daha yaşlı sıçanlara ya kalıcı bilateral karotid arter oklüzyonu (2-VO) (Şekil 8.11) ya da ameliyatın yapıldığı ancak oklüzyon yapılmadığı sahte oklüzyon uygulandı. Cerrahi iyileşmeyi takiben, sıçanlar, toplam altı seans için her 2 haftada bir görsel-uzaysal bellek fonksiyonu için test edildi.252 Ameliyattan sonraki 14. haftada, 2-VO grubundan önceki çalışmalarda kalıcı ve şiddetli görsel-uzaysal bellek bozukluğu gösteren dört sıçan seçildi. DMSO + FDP farmako tedavisi alın. Bu dört sıçana günde bir kez, ardışık yedi gün boyunca intraperitoneal olarak DMSO-FDP'den (250:130 mg/kg) oluşan %28 birleşik solüsyon verildi.

Sadece orta derecede görsel-uzaysal hafıza eksiklikleri gösteren tedavi edilmemiş 2-VO sıçanlarına ve hafıza bozukluğu olmayan sahte kontrollere 7 gün boyunca intraperitoneal olarak eşdeğer miktarda araç %5 dekstroz verildi. 15. haftada, 7 günlük günlük tedavilerden sonra, tüm sıçanlar, hafıza fonksiyonu için bir su labirentinde yeniden test edildi.
Bu test seansının ardından, ek bir tedavi için tüm tedaviler kesildi.



ŞEKİL 8.11 (Renkli eke bakın.) 14 aylık sıçanlarda her iki ortak karotid arterin (2-VO) kalıcı tıkanması. 1 ila 14 hafta sonra, DMSO tedavisi ile ölçülebilen ve tersine çevrilebilen ilerleyici görsel-uzaysal bellek bozukluğu ile karakterize hafif bilişsel bozukluk gözlemlenir. (De la Torre'den, JC ve diğerleri, Brain Res., 779, 285, 1998.)

Machine Translated by Google



ŞEKİL 8.12 14 hafta boyunca kalıcı bilateral karotid arter oklüzyonuna (2-VO) tabi tutulan yaşlı sıçanlar. En yüksek platform konum gecikmesi (PLL) tarafından seçilen en şiddetli görsel-uzaysal bellek bozukluğu oranına sahip sıçanlara, 14 ve 15. haftalarda 7 gün boyunca DMSO-FDP (üçgenler) verildi. DMSO-FDP'den sonra PLL'de, oklüzyonsuz sıçanlara referansla tedavi edilmemiş 2-VO ile karşılaştırıldığında. 16-18. haftalarda DMSO-FDP'nin kesilmesinin ardından, kazanılan bellek iyileşmesi kısmen kaybolur. 2-VO'lu (daireler) tedavi edilmeyen sıçanlar, değişmeyen orta düzeyde görsel-uzaysal hafıza bozukluğu gösterirken, 2-VO'su (kareler) olmayan sıçanlar, 18 haftalık denemeler boyunca hiçbir hafıza eksikliği göstermezler. Barlar ± SEM. Ayrıntılar için metne bakın. (De la Torre, JC ve diğerleri, Brain Res., 779, 285, 1998'den uyarlanmıştır.)

3 hafta ve sıçanlar 16. ve 18.252 . haftalarda su labirentinde tekrar test edildi . Sonuçlar, 14 haftalık 2-VO uygulamasından sonra, DMSO + FDP verilen sıçanların görsel-uzaysal bellek görevlerinde %54'lük bir iyileşme olduğunu gösterdi; karotis arter tıkanıklığı yok (Şekil 8.12). Ayrıca, DMSO + FDP tedavisi kesildiğinde, 15. ve 16. haftalarda görülen belirgin hafıza iyileşmesi, neredeyse tedavi öncesi seviyeye252 gerilemiştir (Şekil 8.12).

Nöronlar ve aksonal lifler için boyanmış beyin bölümlerinin postmortem mikroskobik ve dansitometrik analizi, tedaviye bakılmaksızın 2-VO ile sıçanlarda sadece hafif hipokampal nöron kaybı gösterdi ve sadece tedavi edilmemiş 2-VO hayvanlarında glial yoğunlukta bir artış gözlemlendi.252

Bu çalışmanın sonuçları, DMSO + FDP'nin, yaşlanan sıçanlarda şiddetli iskemik kaynaklı görsel-uzaysal bellek bozukluğunu iyileştirmek için etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. DMSO + FDP'nin görsel-uzaysal hafıza gelişimi üzerindeki etkisi ve 16. haftada tedavinin kesilmesinden sonraki kısmi kaybı, bir ilaçneden ve etkisini düşündürür.
Ayrıca, indüklenmiş beyin iskemisi sırasında hafıza gelişimini sürdürmek için bu ilaç kombinasyonunun sürdürülmesi gerektiğini öne sürer. Çalışmalar, klinik demans semptomlarının hafif bilişsel bozukluk olarak adlandırılan bir aşamada başlamasından 2 ila 3 yıl önce, göz koordinasyonunu ve normal kısa süreli görsel temsili gerektiren hızlandırılmış görevleri içeren hastaların görsel-uzaysal becerilerindeki yavaşlamada meydana gelen değişiklikler olduğunu göstermiştir. dönem hafıza fonksiyonu.256

Machine Translated by Google

Görsel-uzaysal bellek ağ ı , hafif bilişsel bozukluk evresi sı rası nda yaklaşan AD'nin en erken belirtilerinden biri olduğ undan,257 DMSO + FDP, AD geliştirme riski yüksek olan hastalarda geri dönüşü olmayan bellek bozukluğ unu önlemede girişimsel değ ere sahip olabilir.

Sı çanlarda FDP'siz DMSO'yu test etmek için bilateral karotis arter oklüzyonunun (2-VO) beyin hipoperfüzyon modeli kullanı larak DMSO-FDP çalı şması nı n doğ rulandı ğ ı bildirildi.256 2-VO'yu takiben 11 hafta arka arkaya 5 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulanan 0.25 mL'lik dozlarda DMSO'nun, hafı za kapasitesi belirgin şekilde daha kötü olan tedavi edilmemiş 2-VO hayvanlara kı yasla uzamsal hafı za öğ renimini iyileştirdiğ i görüldü.258 Ek olarak, sı çan beyinlerinin mikroskobik incelemesi göstermiştir ki postoperatif tedavi olmaksı zı n 2-VO'nun tedavi edilmeyen hayvanlarda hipokampal ve kortikal nöron kaybı na neden olduğ u, ancak DMSO ile tedavi edilen sı çanlarda bu nöron kaybı nı n önemli ölçüde azaldı ğ ı gözlemlendi.258

Lurcher farelerinin kullanı ldı ğ ı ilginçbir çalı şma, yakı n zamanda Markvartova ve meslektaşları tarafı ndan rapor edilmiştir.259 Lurcher mutant fareleri, olivocerebellar dejenerasyonun sı klı kla kullanı lan fare modellerinden birini temsil eder. Buna δ2 glutamat reseptör alt birimini kodlayan gendeki bir mutasyon neden olur.260

Lurcher fareler doğ umdan sonra serebellar Purkinje hücrelerinin neredeyse tamamen dejenerasyonundan muzdariptir ve granül, yı ldı z, alt olivary nöronları ve sepet hücrelerinin yoğ unluğ unda azalma, ancak derin serebellar çekirdeklerde hafif değ işiklikler geliştirir.261

Serebellokortikal sinyal işlemenin neredeyse tamamen bozulması yla, Purkinje hücrelerinin kaybı , heterozigot Lurcher'lar için yürümeyi giderek daha zor hale getirir ve doğ umdan 30 gün sonra ağ kça anormal hale getirir. Homozigot Lurchers doğ umda ölür.

Lurcher farelerinin bir başka özelliğ i de, hipokampal bölgedeki uzun vadeli güçlenmeyi (LTP) etkileyebilecek bir fiziksel aktivite ile serebellar patoloji arası ndaki bağ lantı dı r.

LTP, yaygı n olarak öğ renme ve hafı zanı n altı nda yatan başlı ca hücresel mekanizmalardan biri olarak kabul edilir.262

Bu ortamda DMSO'nun, tedavi edilen 21 günlük Lurcher farelerinde uzamsal öğ renme yetenekleri de dahil olmak üzere bazı bilişsel işlevlerde yaşa bağ lı bozulmayı azalttı ğ ı bulundu.259

Hayvanlar, öğ renme ve kı sa süreli hafı za yeteneklerini ölçmek için tasarlanmı ş bir su labirentinde test edildi. Her hafı za denemesinden önce, farelere deneyden 30 dakika önce 4 µL/g vücut ağ ı rlı ğ ı dozunda intraperitoneal olarak uygulanan tuzlu su (tedavi yok) veya DMSO verildi. Lurcher fareleri, normal vahşi farelere kı yasla uzamsal gezinme ve uzamsal bellek açı kları gösterdi. DMSO ile tedavi edilen Lurcher farelerinde, tuzlu su verilen Lurcher farelerine kı yasla öğ renme ve hafı za yeteneğ inde önemli bir gelişme gözlemlendi.259

Bu gelişme için olası mekanizma yazarlar tarafı ndan tartı şı lmamı ştı r. DMSO'nun, olivocerebel lar nörodejenerasyonda meydana gelene benzer fonksiyon mutasyonları nı n kaybı nı koruma yeteneğ i ile Lurcher farelerine bir miktar fayda sağ lamı ş olması mümkündür. Zarar veren mekanizma, normal protein katlanması saldı rı sı nı içerebilir ve bunları n bozulması na yol açabilir; bu, nöronun kendi savunma karşı saldı rı mekanizmaları nı n yardı mı yla DMSO tarafı ndan engellendiğ i gösterilmiş bir süreçtir.176

Ek olarak, DMSO, DNA hasarı nı n yakı nı nda oluştuğ u bilinen hidroksil kaynaklı şeker/baz saldı rı sı nı n oluşumunu da en aza indirebilir.

Machine Translated by Google

çift sarmallı DNA kırılmaları sırasında.263.264 Bu mekanizmalar ayrıntılı olarak incelenmemiştir ve kesin olarak hiçbir nihai sonuca varılamaz. Son olarak, DMSO, kimyasal bir şaperon olarak, yani işlevi, nörodejeneratif bozukluklar da dahil olmak üzere, protein yanlış katlanması ile karakterize edilen konformasyonel hastalıkları düzeltmeye yardımcı olan düşük moleküler ağırlıklı bir bileşik olarak hareket edebilir.265,266 Bu terapötik yaklaşım, mutant proteinlere izin vererek işe yarayabilir. genotiplerinin kalite kontrol sistemlerinden kaçmak ve böylece fonksiyonları nın katlanan agonistler tarafından kurtarılabilmesi.

DMSO, gliserol ve döteryumlu su gibi bu küçük moleküller veya katlama agonistleri ozmotik olarak aktiftir; bu özellik, mutant proteinleri uygun katlanmaları nı kolaylaştırmak için seçici olmayan bir şekilde stabilize ettiği düşünülür.267

DENEYSEL OMURİLİK YARALANMALARINDA DMSO

SCI, travma seviyesinin altında hareket veya hissetme işlevinde bozulma ile sonuçlanan herhangi bir fiziksel hasarı ifade eder. Omurilik yaralanması ya vücudun her iki tarafındaki yaralanma bölgesinin altında duyusal-motor işlevin kaybolduğu yerde tamdır ya da bazı işlevlerin kaldığı ve tam iyileşmenin mümkün olduğu durumlarda eksiktir.

Yaralanma seviyesi önemlidir çünkü vücudun hangi bölümlerinin etkileneceğini belirler. Örneğin, kordun dördüncü servikal seviyesindeki (C-4) tam bir yaralanma, boynun altında çok az işlevi olan kuadripleji ile sonuçlanacak ve solunum için ventilatör gerektirecek, C-7'ye yönelik bir yaralanma ise nefes alma yeteneğini koruyacaktır. iyi ve kolları uzatın ama parmakları maharetle çalıştırmakta sorun olabilir. Paraplejiler, kordun birinci torasik seviyesindeki (T-1) ve altındaki hasardan kaynaklanan ve kolların kullanımını n tutulduğu ancak bacakların veya gövdenin bölümlerinin olmadığı tam veya eksik yaralanmalar olabilir.

Omurilik yaralanmalarının ana nedenleri motorlu taşıt kazaları, şiddet, düşmeler ve spordan kaynaklanmaktadır ve CDC, halihazırda omurilik yaralanması olan yaklaşık 260.000 kişilik bir nüfusa katılan yılda yaklaşık 11.000 omurilik yaralanmasının meydana geldiğini tahmin etmektedir.

Son 50 yılda, omuriliği objektif olarak ve nörolojik muayenelerin kritik ekleri olarak incelemek için temel ve klinik araçlar da dahil olmak üzere, yaralı omurilik çalışmasında bir dizi ilerleme kaydedilmiştir.

Uyarılmış potansiyel, ilgili duyusal ve motor yollarda nicel bir fonksiyon ölçümü sağlayabilen önemli bir araçtır. Uyarılmış potansiyeller, nörolojik ilerlemeyi ve uzun vadeli prognozu değerlendirmek için zaman içinde duyusal-motor değişiklikleri izlemenin yanısıra, şüpheli olmayan demiyelinizan bozuklukların ve bunların süreçlerinin varlığını da ortaya çıkarabilir.268 Uyarılmış potansiyeller, transkraniyal gibi omurilik travmasını değerlendirmek için daha yeni tekniklerle desteklenebilir. manyetik motor uyarılmış potansiyeller ve kordun durumu hakkında ek ölçülebilir bilgiler sağlayan dermatomal somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller.269

Kord dokusunun morfolojisini ve içeriğini detaylandıran nörofizyolojik izleme sistemleri ve yöntemlerinin kullanılmasının yanısıra, son 25 yılda yapılan deneylerin çoğu, hasarlı omuriliğe herhangi bir zamanda olduğundan daha iyi bir anlayış ve klinik terapötik yaklaşım sağlamıştır. . Bu tür çalışmalar, biyokimya ve vasküler mekaniğin önemli yönlerini ortaya çıkarmıştır.

Machine Translated by Google

kord travması ile ilişkili.270 Büyüyen ve ilgi çekici bir spinal yaralanma araştırması alanı, nöronal plastisite ve kord dokusunun rejenerasyonu ile ilgili faktörlerin araştırılması nda yatmaktadır.

Son yarım yüzyılda düzinelerce SCI hayvan modelinde bildirilen yüzlerce deneysel tedaviye rağmen, şimdiye kadar hiçbir ilaçtedavisi, randomize insan klinik deneylerinde test edildiğinde felce yol açan patolojik hasarı tersine çevirmede veya durdurmada etkinlik göstermedi. Görüleceği gibi, insanlarda şiddetli omurilik travması nı tedavi etmek için DMSO'nun test edilmemesi, burada sunulacak olan olumlu kanıtlar göz önüne alındığında ilginçbir olgudur.

Bunun yerine, klinik olarak, 40 yıl önce mevcut olan ve zorlu hayvan deneylerinde deneysel olarak DMSO ile karşılaştırılan intravenöz steroid infüzyonları (aşağıya bakınız), şu anda birçok hastane tarafından travmatik bir SCI'den sonra akut hastalığı azaltmak için hastalarda kullanılmaktadır. genellikle ciddi bir kontüzyon yaralanması ndan sonra ortaya çıkan şişme. Bu yaklaşım, omurilik yaralanmaları nı tedavi eden birçok kişi için şaşırtıcıdır. Bunun nedeni, güçlü kanıtları n, tercih edilen steroid olan metilprednizolonun insanlarda bir SCI'yi takiben önerilen dozlarda etkili olduğuna dair kanıt bulunmadığı na ve aslında hastaya zararlı olabileceğine işaret etmesidir.271 İlginçbir şekilde, Kuzey Amerika'daki beyin cerrahları nı n Akut omurilik travması için metilprednizo yalnız reçete ediyordu, ilacın etkili olduğuna inanarak değil, yanlış uygulama için dava açılma korkusuyla.272

BirkaçKanada araştırması tarafından yapılan bir öneri, özellikle omurilik yaralanmaları nı ve insanlarda metilpred nizolon kullanımı nı ele alan ve analizlerden sonra, bu ilacın omurilik travması için standart bir tedavi olarak kullanımı nı desteklemeyen geniş bir alıntı araştırması na dayanıyordu. .271–273 Omurilik yaralanmaları için standart bir tedavi olarak metilprednizolonun etrafındaki soru işareti, şüpheli çalışma tasarımı na ve orijinal çalışmada kullanılan uygunsuz istatistiksel analize işaret etti.274
Bu tartışmanın bir sonucu olarak FDA, SCI için yalnız metilprednizoyu onaylamamaya karar verdi.

Yaralanma, kemiklerin dengesiz olması na neden olduğunda veya kırılmış veya yer değiştirmiş omur kemikleri, bir kan pıhtısı veya yer değiştirmiş bir disk nedeniyle omurilik veya omurilik sinirleri üzerinde baskı olduğunda cerrahi ve dekompresyon gerekebilir. Bu kemikler, stabilize edilmezse hareket edebilir ve daha fazla yaralanmaya neden olabilir.

DMSO'nun SCI'de kullanımı, 1973'te de la Torre ve grubu63,275-277 tarafından, şiddetli beyin travması ve sakatlayıcı beyin iskemisini takiben al yanaklı ve sincap maymunları nda bu ilacın dramatik faydası nı gösteren deneylerin bir sonucu olarak tanıtıldı.63

DMSO deneysel SCI'de kullanılmıştır, ancak geniş bir insan popülasyonunda çalışılmamıştır.278 Hayvan deneylerinin sonuçları, şiddetli bir omurilik travması nı n 2 saat içinde intravenöz DMSO ile tedavi edilmesi durumunda felçönlenebileceğini göstermektedir.63,275,276,279 Çoğu şimdiye kadar gerçekleştirilen çalışmalar, DMSO'nun bu eylemiyle tutarlıdır.

DMSO, deneysel SCI'deki etkisi açısından incelendiğinde ve steroidler, HBO, mannitol veya üre gibi diğer standart tedavilerle karşılaştırıldığında, bulgular DMSO'nun daha hızlı duyusal-motor iyileşme açısından çok daha üstün olduğunu ve korddaki nöral hasarı azalttığı nı gösterdi. , travma sonrası dokunun daha az şişmesi, artan kas tonusu dönüşü ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin daha erken dönüşü.63,280–282

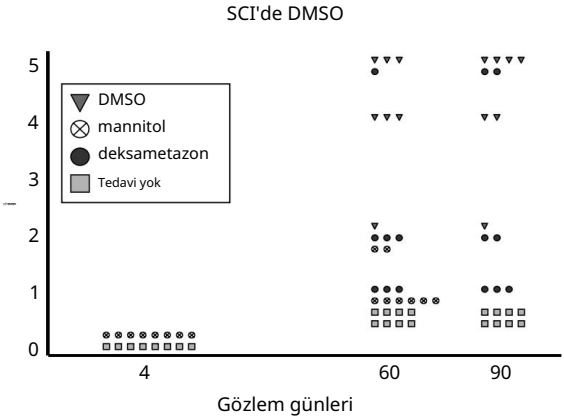
Machine Translated by Google

DMSO uygulaması ndan sonra membran koruma ve membran onarı m özellikleri, omurilik travması ndan sonra aksonlar ve miyelin kı lı fları için tanı mlanmı ştı r.280 Omurilik travması nı takiben nöronal dejenerasyonun altı nda yatan mekanizma, dokunun kendini tamir edememesidir. Ödem, kanama ve yaralanma tarafı ndan üretilen toksik moleküllerden kaynaklanan zar hasarı nı n yüzü.
DMSO'nun, kordonun kesilmesini takiben kobay akso lemması nı n yeniden mühürlenmesinde önemli bir gelişme sağ ladı ğ ı bulundu.283

Bu, membran potansiyeli iyileşmesinin izlenmesi ve yaralanmadan 60 dakika sonra verilen yaban turpu peroksidaz (HRP) belirtecinin ekstrüzyon eksikliğ i ile fizyolojik olarak gösterilmiştir.283 DMSO'nun doku zarları nı n koruma veya onarı m kabiliyetini nası l başardı ğ ı nı aç klamak zordur, ancak olası bir mekanizma, DMSO'nun omurilik kan akı şı nı arttı rı rken omurilik doku iltihabı nı ve doku kavitasyonunu nası l sı nı rlayabileceğ ine bağ lı olabilir.281,282

DMSO'nun SCI'de kullanı mı na ilişkin orijinal çalı şmalardan biri, köpeklerde deneysel travmadan omuriliğ e kadar indüklenen kalı cı felçe ilgiliydi.63 Mannitol (1 g/kg), deksametazon 0,5 mg/kg), izotonik salin (5 mL) veya DMSO (2.5 g/kg, %40 solüsyon) travmadan 1 saat sonra ve yaralanmadan sonraki 3 gün boyunca damardan verildi.63 Köpekler, duyu-motor fonksiyonu ve mesane kontrolü açı sı ndan 90 gün boyunca günlük olarak değ erlendirildi. ve iyileşme sı rası nda mesane, ağ rı ve rahatsı zlı k için travma sonrası sı kı veteriner bakı mı sağ landı .

Bu çalı şmanı n sonuçları Şekil 8.13'te özetlenmiştir. Esasen, SCI'den 4 gün sonra 8 köpekten 3'ünde DMSO tedavisine faydalı bir yanı t görüldü,



ŞEKİ L 8.13 Köpeklerde SCI sonrası 0-5 ölçeğ i kullanı larak nörolojik durum (N = 8/grup) kaydedildi ve tedaviden habersiz bir gözlemci tarafı ndan 90 gün boyunca günlük olarak derecelendirildi. Her sembol bir köpeğ i temsil eder. DMSO ile tedavi edilen beş köpekte (üçgenler) ve deksametazon ile tedavi edilen iki köpekte (koyu halkalar) SCI'den 90 gün sonra tam iyileşme görülmüştür ($p < 0.01$). DMSO ile tedavi edilen başka bir köpek de iyi bir iyileşme sağ ladı (4. derece) ve bir köpek 2. derecede kaldı , bu serideki başka bir köpek öldü. Deksametazonla tedavi edilen beş köpek 90 günlük gözlem süresinin sonunda 2'nin üzerinde bir dereceye ulaşmadı , bu seride bir köpek öldü. Mannitol (daire içine alı nmı ş çapraz) ve hiçbir tedavi (kareler) hiçbir fayda göstermedi ve SCI'den sonra 90 gün boyunca 0-1 derecesinde kaldı . Ölçek: 0 = sarkı k parapleji, 1 = biraz kas tonusu, 2 = refleks ayakta durma, 3 = spastik yürüme, 4 = yürüme, eksiklikle koşma, 5 = normal, tam iyile

Machine Translated by Google

ve bu hayvanlarda kademeli bir iyileşme kaydedildi, böylece bu serideki 5 köpek tamamen iyileşti ve 1 köpek eksik yürüme ve koşma yeteneği gösterdi.

Buna karşılık, deksametazon ile tedavi edilen köpekler, birinci ve ikinci ayın sonlarında, 90 günde tam iyileşme gösteren 2 köpek ve yetersiz kalan 5 köpek ile iyileşme gösterdi (Şekil 8.13). Mannitol veya izotonik salin ile tedavi edilen köpekler, 90 günlük gözlem süresi boyunca çok az gelişme gösterdi veya hiçgelişme göstermedi. Travmadan 4 saat sonra somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller alındığında, sadece DMSO ile tedavi edilen köpekler, daha sonra nihai tam iyileşmenin prognozu ile pozitif bir korelasyon olduğu görülen kısmi bir yanıt gösterdi.63

De la Torre ve ekibi tarafından yapılan bu çalışma63 iki kilit noktaya işaret etti. İlk olarak, DMSO'nun bir SCI'den sonraki bir saat içinde verilirse, bu modeli kullanarak kord dokusunu nörodejenerasyondan koruyabileceği belirlendi, bu etki travmadan 4 gün sonra belirgindi; ve ikincisi, DMSO, spinal travmayı tedavi eden birçok ABD merkezinde şu anda standart tedavi olarak kabul edilen steroid tedavisinden daha üstün görünüyordu. Bu bulgular hiçbir zaman bir SCI'den sonra DMSO'nun koruyucu etkisinin ne kadar geçsürdürülebileceği ini araştırmak için genişletilmedi. Bulgular ayrıca, DMSO'nun SCI tedavisi için onaylanması ve travmadan 1 saat sonra nöroprotektif aktivitesini kaybettiğinin görülmesi durumunda, ambulans teknisyenlerinin hastayı yaralanma yerinde değerlendirmesinin ve gerekirse, damardan bolus DMSO uygulayın.

Ciddi omurilik travması geçiren kedilerde, köpeklerde, maymunlarda ve kemirgenlerde DMSO'nun metilprednizolon ve benzeri steroidden daha iyi motor performans, gelişmiş somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller ve daha az kord dokusu hasarı açısından üstün bulunması nedeniyle tartışılmıştır. insan SCI tedavisinde DMSO'nun metilprednizolon yerine kullanılmasının nörolojik olarak metilprednizolondan üstün olduğunu kanıtlamakla kalmayıp, DMSO'nun muhtemelen steroid tedavisi ile görülen postoperatif tıbbi komplikasyonlara daha az neden olacağını kanıtladı .278,279 Bu argüman aşağıdaki nedenlerden dolayı zorlayıcıdır.

DMSO'nun omurilik travması nı takiben somatosensoriyel uyarılmış potansiyelleri tutarlı bir şekilde iyileştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir.63,280-282 Spinal travmada steroid tedavisini takiben bu etki bildirilmemiştir. Örneğin, yaralanmadan 1 saat sonra intraperitoneal olarak verilen DMSO'nun, sıçanların alt bacaklarında, yaralanmadan 14 gün sonra metilprednizolon veya naloksondan daha iyi motor kontrol sağladığı bulunmuştur; bu bulgu, tüm tedaviler karşılaştırıldı .280

Spinal travmaya bağlı köpeklere, yaralanmadan 1 saat sonra ve postoperatif ilk iki gün boyunca günde bir kez %40'lık bir çözelti içinde intravenöz olarak 0.63 g/kg DMSO verildi.281 Aynı çalışmada, DMSO, DMSO ile aynı zaman çizelgelerinde deksametazon (2.2 mg/kg) ile karşılaştırılmıştır. DMSO ile tedavi edilen hayvanların, yürüme, koşma yeteneği, kortikal uyarılmış potansiyeller ve histolojik olarak daha az kavitasyon, meningeal hiperplazi ve nekroz gibi kategorilerde deksametazondan belirgin şekilde daha yüksek bir grup puanına sahip olduğu veya tedavi uygulanmadığı bildirildi. kordonun.
Yazarlar, klinik olarak SCI tedavisinde steroidlerin kullanılmasına rağmen, DMSO'nun bulguları nın ve diğerlerinin bulguları nın önerdiği gibi daha iyi bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna vardılar.281

Machine Translated by Google

DMSO, tam omurilik travmasından sonra Gelderd ve meslektaşları tarafından incelenmiştir282 , burada lezyon bölgesinin altındaki fonksiyonun iyileşmesi olasıdır. Alttaki sıçanlar, T5'te ve ameliyattan sonra kordonun tam transeksiyonuna tabi tutuldu; hayvanlar ya HBO, DMSO ya da her ikisi ile tedavi edildi. Bu araştırmacılar, art arda 54 gün boyunca HBO alan hayvanlarda, 10 sıçandan 3'ünün koordineli arka bacak hareketi ve ağırlık taşıma yeteneği gösterdiğini, buna karşın HBO + DMSO verilen 10 hayvandan 6'sının benzer gelişmeler ve bir miktar duyusal geri dönüş gösterdiğini buldu. HBO + DMSO'da ayrıca diğer tedavilere göre daha az skar ve kollajen oluşumu ve daha fazla hasar görmemiş sinir lifi vardı .282

DMSO'nun sıçanlarda siyatik sinire kronik baskıyı takiben nöropatik ağrı eşiğini düşürdüğü gözlendi.239 5 gün boyunca günde iki kez %2 DMSO intratekal olarak enjekte edildiğinde, yaralanmanın aynı tarafında dorsal boynuzda sitokrom oksidaz-2 seviyeleri yükselmiş ve önemli analjezik sonuçlanmıştır. etkiler, tedavi edilmeyen hayvanlarla karşılaştırıldığında görülmüştür.239

Omurilik travmasından sonra DMSO uygulamasının nöro-koruyucu etkisi, elektron mikroskobu ile incelendiğinde, bu ilacın, steroidler de dahil olmak üzere diğer potansiyel nöroprotektif ajanlardan daha iyi yapısal bütünlüğü koruma yeteneği ile de gözlemlenir. DMSO, kord iskemisi varlığında lipid peroksidaz ve nitrit-nitrat aktivitesini düşürerek oksidatif stresi ve peroksinitrit hasarını detoksifiye edebilir gibi görünmektedir.284

Oksidatif stres, beyin travması, felç AD, ateroskleroz ve kalp hastalığı dahil olmak üzere bir dizi rahatsızlıkta rol oynar,285 peroksinitritin hücre sinyal iletimini bozduğu, DNA zinciri kopmalarına neden olduğu ve protein yapısını değiştirdiği bilinmektedir.286

Bu bölümde ve Bölüm 1, 2 ve 4'te gözden geçirildiği üzere, DMSO'nun beyin travması, iskemik inme, deneysel demans, kardiyak defisitler, ateroskleroz, DNA zinciri kopmaları ve protein katlanmasında olumlu bir rol oynadığı gösterilmiştir. DMSO'nun son 50 yılda geçirdiği ve bugüne kadar devam eden yoğun inceleme ve deneysel testlerden geçen herhangi bir ilaçiçin bu özelliklerin oldukça sıra dışı olduğunu söylemek güvenlidir. Merkezi sinir sistemi patolojisi karşısında DMSO tarafından gösterilen spesifik biyoaktiviteler, göreceli güvenlik kaydıyla birlikte farmakoterapötik araştırmalarda altın standart olmalıdır. Bu faaliyetler bu bölümde gözden geçirilmiştir ve anti-inflamatuar, anti-iskemik, antiödem, antisitotoksik, membran koruyucu ve iyonik kanal stabilize edici özelliklerini içerir.

Bu bölümde özetlenen sonuçlar ayrıca DMSO'da eksik olan pozitif bir biyolojik aktivite sağlayan bir ajan veya ajanlarla kombinasyon halinde DMSO'nun diğer tedavilere dirençli tıbbi durumlara beklenmedik faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu, DMSO ve FDP, hayvanlarda70 veya insanlarda beyin iskemisini tedavi etmek için tek bir solüsyonda birleştirildiğinde gözlemlenir.210 Beyin iskemisi veya hipoperfüzyon meydana geldiğinde, akut veya kronik enerji metabolizmasında genellikle Na+, K+-ATPase'i etkileyen bir azalma olur , anaerobik glikoliz ve oksidatif fosforilasyondan türetilen ATP üretimine bağlı bir biyokimyasal pompa.287 Na+, K+-ATPase iyonik konsantrasyon gradyanlarını, nöronal aksiyon potansiyellerini, nörotransmiter sentezini ve yavaş/hızlı aksonal taşımayı sürdürmek için kritik öneme sahiptir. Ek olarak, devam eden iskemiden kaynaklanan beyindeki düşük glikoz döngüsü, glikoliz kontrol eden anahtar düzenleyici enzim olan fosfofruktokinazı inhibe ederek anaerobik glikolizi aşağı regüle edecektir.288

Machine Translated by Google

DMSO'nun, uzun süreli iskemik durumlar sırasında uygulandığında, anaerobik glikolizi iyileştirmede veya oksidatif fosforilasyonu aktive etmek için Embden-Meyerhof yolunun aktivitesini geri yüklemede bilinen bir aktivitesi yoktur. Öte yandan, FDP, Embden-Meyerhof döngüsünde anaerobik glikolizi uyarabilen ve enerji yakıtı ATP üretimini artırabilen bir glikolitik ara madde olduğu için olabilir. Bununla birlikte, FDP'nin, DMSO'nun yapabildiği gibi, iskemi sırasında serebral kan akışını arttırdığı veya serbest radikalleri temizlediği bilinmemektedir. Bu nedenle, felç koroner arter hastalığı ve vasküler bağımlı bunama gibi durumlarda tedavinin kalitesini ve potansiyelini artırmak için bu iki maddeyi eşleştirmek mantıklıdır. Bu, burada bildirildiği gibi bir sıçan demans modelinde70 çalışıyor gibi görünmektedir ve bu ilaç kombinasyonunun, AD veya vasküler demansın başlamasını önlemede veya geciktirmede bir nöroprotektör olarak uygulandığında faydalı olabileceğini teorileştirmek yalnızca spekülatiftir, ancak merak uyandırıcıdır. DMSO'nun etkinliklerini artırmada ve dozlarını ve yan etkilerini azaltmada diğer birçok standart ilaçla sinerjik olabileceği yalnızca varsayımsaldır.

ÇÖZÜCÜ OLARAK DMSO

Dikkat edilmesi gereken bir not, diğer potansiyel terapötik ilaçları test etmek için bir çözücü olarak DMSO'nun kullanımıyla ilgilidir. DMSO mükemmel bir çözücü olduğundan, deneysel bir ilacı DMSO içinde eritmek ve ardından bileşiği belirli bir bozukluk üzerinde test etmek yaygın bir uygulamadır. Bununla birlikte, küçük dozlarda DMSO bile diğer ajanlarla karıştırıldığında aktif veya sinerjik olabilir. Buna bir örnek, SCI'yi sürdüren köpekleri tedavi etmek için DMSO içinde çözülmüş matris-metalloproteinaz inhibitörü GM6001'i kullanan Levine ve ark.289 tarafından yapılan bir çalışmadır.289 Köpekler , modifiye edilmiş bir Frankel kullanılarak uzun süreli motor-duyusal iyileşme açısından değerlendirildi. ölçeği ve GM6001 + DMSO kullanıldığında önemli bir iyileşmeye sahip olduğu, ancak GM6001 tek başına kullanıldığında olmadığı gösterilmiştir. Bu araştırmacılar gelişmiş nörolojik sonucu GM6001.289'a değil DMSO'ya bağladılar.

Benzer bir durum, bir epidermal büyüme faktörü inhibitörü DMSO içinde çözüldüğünde ve bir kemirgen SCI modelinde test edildiğinde ortaya çıktı . İnhibitör, DMSO aracı ile karşılaştırıldığında, inhibitöre göre DMSO ile tedavi edilen sıçanlarda motor ve mesane fonksiyonunun geri kazanılması önemli ölçüde daha yüksekti.290

Bilim politikasının var olduğu alanda, DMSO gibi basit, ucuz, nispeten güvenli ve oldukça etkili bir ajanın beyin travması , beyin iskemisi, omurilik yaralanması ve diğer birçok travmatik durum, bu ilacın yararları nı belirleyebilecek daha titiz ve kapsamlı klinik çalışmaların konusu olmamıştır.

Zamanlar boyunca pek çok iyi terapi, bir şans eseri yeniden keşfedilmesi onlara hastalık ve fiziksel yaralanmadan kaynaklanan hasarı kontrol etmeye yardımcı olmak için ikinci bir şans verene kadar bilinmezlik ve ilgisizlik içinde kaybolduğundan, DMSO'nun bu kayıtsızlıktan kurtulacak ilaçlardan biri olması umulmaktadır. tıp tarihindeki yerini belirleyebilecek bazı iyi tasarlanmış, randomize klinik araştırmaların nesnesi olabilir.

DMSO'nun basit moleküler yapısı , beyin ve omurilik travması nın tedavisinde DMSO'dan daha güçlü ve etkili olabilecek kimyasal olarak benzer diğer molekülleri bulma olasılığına ilişkin daha fazla araştırmayı da davet ediyor.

Machine Translated by Google

REFERANSLAR

1. Selassie AW, Zaloshnja E, Langlois JA, Miller T, Jones P, Steiner C. Travmatik beyin hasarı nedeniyle hastaneye yatmayı takiben uzun süreli sakatlık insidansı, Amerika Birleşik Devletleri, 2003. J Kafa Travma Rehabilitasyon. 2008;23:123–131.
2. Fischer HUS Askeri Kayıp İstatistikleri: Yeni Şafak Operasyonu, Irak'a Özgürlük Operasyonu ve Kalıcı Özgürlük Operasyonu. Kongre için CRS Raporu. Kongre Araştırma Servisi, 2012;7-5700.
3. Coronado VG, McGuire LC, Sarmiento K et al. ABD'de travmatik beyin hasarı ndaki eğilimler ve halk sağlığı yanıtı: 1995–2009. J Güvenlik Araş. 2012;43:229–307.
4. Daneshvar DH, Riley DO, Nowinski CJ, McKee AC, Stern RA, Cantu RC. Uzun vadeli sonuçlar: Sarsıntı sonrası normal gelişim profili üzerindeki etkiler. Phys Med Rehabilitasyon Kliniği N Am. Kasım 2011;22(4):683–700, ix.
5. Amerikan Rehabilitasyon Beyin Hasarı Kongresi Disiplinlerarası Özel İlgi Grubu. Bilgi/eğitim sayfası. Beyin hasarı sonrası düşmelerin önlenmesi. Arch Phys Med Rehabilitasyon. Haziran 2013;94(6):1219–122.e1.

[PubMed] 6. Coronado VG, McGuire LC, Faul MF, Sugerman DE, Pearson WS. Travmatik beyin hasarı epidemiyolojisi ve halk sağlığı sorunları. Beyin Hasarı Tıbbında: İlkeler ve Uygulama, 2. baskı, eds. ND Zasler, DI Katz, RD Zafonte. Demos Medikal Yayıncılık, New York, 2012; s. 100-1 84-100.

7. Zaloshnja E, Miller T, Langlois JA, Selassie AW. Amerika Birleşik Devletleri sivil nüfusunda travmatik beyin hasarı ndan kaynaklanan uzun süreli sakatlığın yaygınlığı, 2005. J Head Trauma Rehabil. 2008;14(6):394–400.
8. Narayan RK, Michel ME, Ansell B et al. Kafa travması nda klinik deneyler. J Nörotravma. Mayıs 2002;19(5):503–557.
9. Overgaard J. Akut şiddetli kafa travması nda prognostik belirleyiciler üzerine düşünceler. Kafa Yaralanmaları nda, ed. RL McLaurin. Grunne & Stratton, New York, 1976; s. 11–21.
10. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. Toronto Üniversitesi kafa travması tedavisi çalışması: Kalem tobarbital ve mannitolün prospektif, randomize bir karşılaştırması. Can J Neurol Sci. 1984;11(4):434-440.
11. Roberts I, Sydenham E. Akut travmatik beyin hasarı için barbitüratlar. Cochrane Veritabanı Syst Rev. 12 Aralık 2012;12:CD000033.
12. Klatzo I. Beyin ödeminin patofizyolojik yönleri. Steroidler ve Beyin Ödeminde, ed. HJ Reulen, K. Schumann. Springer-Verlag, New York, 1972; s. 1–8.
13. James H. Hipertonik man nitol ile kafa içi basıncını n kontrolü için metodoloji. Acta Neurochir (Wien). 1980;51(3–4):161-172.
14. Georgiou AP, Manara AR. Travmatik beyin hasarı sonrası sonucu iyileştirmede terapötik hipoterminin rolü: Sistematik bir derleme. Br J Anaesth. Mart 2013;110(3):357–367.
15. Javid M. Üre; eski bir ajanın yeni kullanımı; kafa içi ve göz içi basıncını n azaltılması. Surg Clin Kuzey Am. Ağustos 1958;38(4):907–928.
16. Härtl R, Bardt TF, Kiening KL, Sarrafzadeh AS, Schneider GH, Unterberg AW. Mannitol, intrakraniyal hipertansiyonu olan ciddi kafa travmalı hastalarda ICP'yi azaltır ancak beyin dokusu pO2'sini iyileştirmez. Acta Neurochir Suppl. 1997;70:40–42.
17. Bramlett HM, Dietrich WD. Serebral iskemi ve beyin travması nın patofizyolojisi: Benzerlikler ve farklılıklar. J Cereb Kan Akışı Metab. 2004;14(2):133–150.
18. Zammit C, Şövalye WA. Yetişkinlerde ciddi travmatik beyin hasarı. Acil Tıp Uygulaması. Mart 2013;15(3):1–28.
19. Kalimo H, Olsson Y, Paljari L, Soderfeldt B. Hipoksik-iskemik koşullar altında beyin dokusundaki yapısal değişiklikler. J Cereb Kan Akışı Metab. 1982;2(Ek 1):S19–S22.
20. Çapraz JL, Meloni BP, Bakker AJ, Lee S, Knuckey NW. Serebral iskemiyi takiben nöronal kalsiyum girişi ve homeostaz modları. İnme Res Tedavisi. 2010;2010:316862.
21. Lipton P. Beyin nöronları nda iskemik hücre ölümü. Physiol Rev. 1999;79(4):1431–1568.

Machine Translated by Google

22. Lund CG, Aamodt AH, Russell D. Akut iskemik inmede intraarteriyel serebral revaskülerizasyon için hasta seçimi. Acta Neurol Scand Suppl. 2013;(196):65–68.
23. Zechariah A, ElAli A, Doeppner TR, Jin F, Hasan MR, Helfrich I, Mies G, Hermann DM. Vasküler endotelyal büyüme faktörü, beyin kılcal damarları nın perisit örtüsünü destekler, müteakip fokal serebral iskemi sırasında serebral kan akışını iyileştirir ve metabolik penumbrayı korur. Felç Haziran 2013;44(6):1690–1697.
24. Beyaz TE, Ford GD, Surles-Zeigler MC, Gates AS, Laplaca MC, Ford BD. Tek taraflı travmatik beyin hasarını takiben gen ekspresyon kalıpları, lokal bir proinflamatuar ve uzak anti-inflamatuar yanıtı ortaya çıkarır. BMC Genomik. 25 Nisan 2013;14:282.

25. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Serebral iskemide eşikler—iskemik penum İyi. Felç 1981;12(6):723–725.
26. Davis SM, Donnan GA. 4,5 saat: Doku plazminojen aktivasyonu için yeni zaman penceresi tor inme. Felç 2009;40(6):2266–2267.
27. Mahapatra AK, Kumar R, Kamal R. Travmatik Beyin Hasarı Ders Kitabı. jaypee kardeşler Med Publishers Ltd, Yeni Delhi, Hindistan, 2012; p. 107.
28. Heiss WD. İskemik yarı gölge: İnsanda fonksiyonel görüntülemeden elde edilen kanıtlar. J Cereb Kan Akışı Metab. 2000;20(9):1276–1293.
29. Lo EH. Yeni bir yarı gölge: İnme sonrası yaralanmadan onarıma geçiş. Nat Med. 2008;14(5):497–500.
30. Pestalozza IF, Di Legge S, Calabresi M, Lenzi GL. İskemik yarı gölge: Öne çıkanlar. Clin Exp Hipertansiyon. Ekim–Kasım 2002;24(7–8):517–529.
[PubMed] 31. Symon L, Lassen NA, Astrup J, Branston NM. Beyin korteksinde iskemi eşikleri. Adv Exp Med Biol. 1977;4–7(94):775–782.
32. Phan TG, Wright PM, Markus R, Howells DW, Davis SM, Donnan GA. İskemik yarı gölgeyi kurtarmak: Sadece reperfüzyondan daha fazlası mı? Clin Exp Pharmacol Physiol. Ocak–Şubat 2002;29(1–2):1–10.
33. Fisher M, Takano K. Yarı gölge, terapötik zaman penceresi ve akut iskemik felç Baillieres Clin Neurol. Ağustos 1995;4(2):279–295.
34. Brumm KP, Perthen JE, Liu TT, Haist F, Ayalon L, Love T. Kronik felçten kurtulanlarda serebral kan akışı ağlarını n araştırılması için arteriyel spin etiketleme. Nörogörüntü. 1 Temmuz 2010;51(3):995–1005.
35. de la Torre JC. Serebral hemodinamik ve vasküler risk faktörleri: Alzheimer hastalığı. J Alzheimer Dis. 2012;32(3):553–567.
[PubMed] 36. Park SJ, Nakagawa T, Kitamura H et al. IL-6, STAT3 aktivasyonu yoluyla in vivo dendritik hücre farklılaşmasını düzenler. J İmmünol. 15 Eylül 2004;173(6):3844–3854.
37. Justicia C, Gabriel C, Planas AM. Geçici fokal serebral iskemiyi takiben JAK/STAT yolunun aktivasyonu: Astrositlerde Jak1 ve Stat3 aracılığıyla sinyalleşme. glia. Mayıs 2000;30(3):253–270.

38. Suzuki S, Tanaka K, Nogawa S, Dembo T, Kosakai A, Fukuuchi Y. Sıçanlarda fokal serebral iskemiden sonra sinyal dönüştürücünün fosforilasyonu ve transkripsiyon-3 (Stat3) aktivatörü. Exp Neurol. Temmuz 2001;170(1):63–71.
39. Kiralık DJ, Faden AI. Travmatik beyin hasarı için nöroproteksiyon: Translasyonel zorluklar ve ortaya çıkan terapötik stratejiler. Trendler Pharmacol Sci. 2010;14(12):596-604.
40. Lei J, Gao GY, Jiang JY. Akut travmatik beyin hasarını n yönetimi etkili midir? Yayınlanmış Cochrane Sistematik İncelemelerinin bir literatür incelemesi. Çene J Travmatol. 1 Şubat 2012;15(1):17–22.
41. Brown FD, Johns LM, Mullan S. Mannitol ile karşılaştırıldığında deneysel beyin hasarında dimetil sülfoksit. J Nöroşirürji. 1980;53:58-62.
42. Camp PE, James HE, Werner R. Deneysel beyin ödeminde akut dimetil sülfoksit tedavisi: Bölüm I. Kafa içi basınç kan basıncı, merkezi venöz basınçve beyin suyu ve elektrolit içeriği üzerindeki etkiler. Nöroşirürji. 1981;9:28–33.

Machine Translated by Google

43. Tsuruda J, James HE, Camp PE, Werner R. Deneysel beyin ödeminde akut dimetil sülfoksit tedavisi: Bölüm 2. Doz ve konsantrasyonun kafa içi basınç, kan basıncı ve merkezi venöz basınçüzerindeki etkisi. Nöroşirürji. Mart 1982;10(3):355–359.

43a. Del Bigio M, James HE, Camp PE, Werner R, Marshall L, Tung H. Beyin ödeminde akut dimetil sülfoksit tedavisi. Bölüm 3: 3 saatlik bir infüzyonun etkisi. Nöroşirürji. 1982;10:86-89.

44. Kulah A, Akar M, Baykut L. (Stuttg) Ciddi kapalı kafa travması sonrası beyin şişmesi ve kafa içi basıncı artışı olan hastanın tedavisinde dimetil sülfoksit. Nöroşirürji. 1990; 33: 177-180.

[PubMed] 45. Karaca M, Bilgin UY, Akar M, de la Tower JC. Dimetil sülfoksit, sonrasında ICP'yi düşürür kapalı kafa travması. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40:113–114.

46. Waller FT, Tanabe C, Jacob SW, Paxton H. İntracra kontrolü için dimetil sülfoksit nial basınç Nöroşirürji. 1979;5:583–586.

47. Hill PK, de la Torre JC, Thompson SM, Rosenfield-Wessels S, Beckett ML. Sıçan fasciculi gracilis miyelinsiz liflerinin kontüzyon ve DMSO tedavisinden sonra ultrastrüktürel çalışmaları. Ann NY Acad Sci. 1983;411:200–217.

48. de la Torre JC, Kawanaga HM, Hill PK, Crockard HA, Surgeon JW, Mullan S. Maymunlarda orta serebral arter tıkanıklığı sonrası deneysel tedavi. Sur Forumu. 1975;26:489-492.

49. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Dimetil sülfoksitin multidisipliner kullanımı: Farmakolojik, hücresel ve moleküler yönler. Biochem Pharmacol. 2003;65(7):1035-1341.

50. Hulsmann SC, Greiner C, Kohling R, Wolfer J, Moskopp D, Riemann B, Lucke A, Wassmann H, Speckmann EJ. Dimetil sülfoksit, in vitro hipokampal dilimlerde anoksik terminal negatifliğinin gecikmesini arttırır. Neurosci Lett. 1999;261:1–4.

51. Ginsburg K, Narahash T. Sıçan dorsal kök gangliyon hücrelerinde sodyum kanalları nın allethrin modülasyonunun zamana ve sıcaklığa bağımlılığı. Beyin Araş. 1999;847:38-49.

52. Repine JE, Pfenninger OW, Talmage DW, Berger EM, Pettijohn DE. Dimetil sülfoksit, iyonlaştırıcı radyasyon veya demir/hidrojen peroksit tarafından üretilen hidroksil radikalinin aracılık ettiği DNA çentiklenmesini önler. Proc Natl Acad Sci ABD. 1981;78:1001-1003.

53. Regoli F, Winston GW. Peroksinitrit, peroksil radikalleri ve hidroksil radikalleri için antioksidanların toplam oksidan temizleme kapasitesinin ölçülmesi. Toxicol Appl Pharmacol. 199;156:96–105.

54. Lu C, Mattson MP. Dimetil sülfoksit, NMDA ve AMPA'nın neden olduğu iyon akımlarını ve kalsiyum akışını baskılar ve hipokampal nöronlarda eksitotoksik ölüme karşı korur. Exp Neurol. 2001;170:180–185.

55. Zhao JB, Zhang Y, Li GZ, Su XF, Hang CH. Sıçanların deneysel travmatik beyin hasarından sonra serebral kortekste JAK2/STAT yolunun aktivasyonu. Neurosci Lett. 2011;498:147–152.

56. Mattson DH, Shimojo N, Cowan EP, Baskin JJ, Turner R, Shvetsky B, Coligan JE, Maloy W, Biddison WE. B-tabaka zeminindeki amino asit ikamelerinin ve HLA-A2'nin a-2 sarmalının alloreaktif viral peptit-spesifik sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınması üzerindeki farklı etkileri. J İmmünol. 1989;143:1101-1107.

57. Lim R, Mullan S. Dimetil sülfoksit ile glial hücrelerin direncinin arttırılması sonik bozulma. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:358–361.

58. Rosato MP, Iaffaldano N. Tavşan sperminin kriyoprezervasyonu: Standart buharla dondurma ve vitrifikasyondan sonra farklı kriyoprotektanların, kriyoprotektan içermeyen vitrifikasyonun ve albümin artı ozmoprotektanların kullanımının sperm sağkalımı ve fertilitesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Teriyojenoloji. 2013;79(3):508–516.

59. Reid TJ, LaRussa VF, Esteban G, Clear M, Davies L, Shea S, Gorogias M. Soğutma ve dondurma trombosit membran bütünlüğüne zarar verir. Kriyobiyoloji. 1999;38:209–224.

Machine Translated by Google

60. Shimoda K, Nomura M, Kato M. Antioksidanları n, antienflamatuar ilaçları n ve histamin antagonistlerinin farelerde sparfloksasin kaynaklı fototoksisite üzerindeki etkisi. Fundam Appl Toksikol. 1996;31:133–140.
61. Weil ZM, Gaier KR, Karelina K. Yaralanma zamanlaması , tekrarlayan hafif travmatik beyin hasarı nı n ardı ndan metabolik, inflamatuar ve fonksiyonel sonuçları değ iştirir. Nörobiyol Dis. 2014;70:108–116.
62. Tolias CM, Bullock MR. Kafa travması nda nöroproteksiyon denemelerinin eleştirel değ erlendirmesi: Ne öğ rendik? NöroRx. 2004;1:71–79.
63. de la Torre JC, Rowed DW, Kawanaga HM, Mullan S. Dimethyl sulfoxide in the tedavi deneysel beyin sı kı ştı rma. J Nöroşirürji. 1973;38:345–354.
64. de la Torre JC, Kawanaga HM, Johnson CM, Goode DJ, Kajihara K, Mullan S. Merkezi sinir sistemi travması nda dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:362–389.
65. Tung H, James HE, Laurin R, Marshall LF. Dimetil sülfoksidin intrakraniyal bası nç beyin suyu ve elektrolit içeriğ i üzerindeki etkisinin indometasin ile değ iştirilmesi. Acta Neurochir (Viyana). 1983;68(1-2):101-110.
66. de la Torre JC, Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R. Rhesus maymunları nda intravenöz dimetil sülfoksitin subakut toksisitesi. J Toksikol Çevre Sağ lı ğ ı . Ocak 1981;7(1):49–57.
67. Swadron SP, LeRoux P, Smith WS, Weingart SD. Acil nörolojik yaşam desteğ i: Travmatik beyin hasarı . Nörokrit Bakı mı . Eylül 2012;17(Ek 1):S112–S121.
68. Eskandari R, Filtz MR, Davis GE, Hoesch RE. Travmatik beyin hasarı ndan sonra refrakter intrakraniyal hipertansiyonun tekrarlanan boluslarla %14,6 hipertonik salin ile etkin tedavisi. J Nöroşirürji. Ağ ustos 2013;119(2):338–346.
69. James HE, Camp PE, Harbaugh RD, Marshall LF, Werner R. DMSO ve pentobarbitonun deneysel beyin ödemi üzerindeki etkilerinin karşı laştı rı lması . Acta Neurochir (Wien). 1982;60(3–4):245–255.
70. de la Torre JC. Kombine prostasiklinin sinerjik aktivitesi: Deneysel beyin iskemisinde dimetil sülfoksit. Can J Physiol Pharmacol. Şubat 1991;69(2):191–198.
71. Rao Özgeçmişi. Deterjanları n ve dimetilsülfoksitin membran prosta glandin E1 ve F2alfa reseptörleri üzerindeki farklı etkileri. Hayat Bilimi. 1977;20(12):2013-2022.
72. LaHann TR, Horita A. Dimetil sülfoksitin (DMSO) prostaglandin sentezi üzerindeki etkileri tat. Proc West Pharmacol Soc. 1975;18:81-82.
73. Cheng G, Kong RH, Zhang LM, Zhang JN. Travmatik beyin hasarı nda mitokondri ve mitokondriyal hedefli çok potansiyelli terapötik stratejiler. Br J Pharmacol. Ekim 2012;167(4):699–719.
74. Fiskum G. İ skemik ve travmatik nöral hücre ölümüne mitokondriyal katı lı m. J Nörotravma. Ekim 2000;17(10):843-855.
75. Wang CH, Wu SB, Wu YT, Wei YH. Mitokondriyal disfonksiyon ile ortaya ç ı kan oksidatif stres yanı tı : Yaşlanmanı n patofizyolojisindeki etkisi. Exp Biol Med (Maywood). 1 Mayı s 2013;238(5):450–460.
76. Lagouge M, Larsson NG. Mitokondriyal DNA mutasyonları nı n ve serbest radikallerin rolü hastalı k ve yaşlanma. J Stajyer Med. Haziran 2013;273(6):529–543.
77. Soustiel JF, Zaaroor M. Mitokondriyal beyin hasarı nda yeni ilaçstratejilerinin geliştirilmesi için hedefleme. Cent Sinir Sistemi Ajanları Med Chem. Haziran 2012;12(2):131–145.
78. İ keda Y, Uzun DM. Doğ rudan ve dolaylı hidroksil radikal süpürücülerin travmatik beyin ödemi üzerindeki karşı laştı rmalı etkileri. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1990;51:74-76.
79. McCord JM, Fridovich I. Serbest radikal reaksiyonları nı n incelenmesinde süperoksit dismutazı n faydası . I. Sülfit, dimetil sülfoksit ve oksijenin etkileşimi ile üretilen radikaller. J Biol Chem. 25 Kası m 1969;244(22):6056–6063.
80. Chapman JD, Doern SD, Reuvers AP, Gillespie CJ, Chatterjee A, Blakely EA, Smith KC, Tobias CA. X ı şı nları na ve ağ ı r yüklü parçacı k ı şı nları na maruz kalan memeli hücrelerinin DMSO ile radyo koruması . Radiat Environ Biophys. 23 Şubat 1979;16(1):29–41.

Machine Translated by Google

81. Raaz U, Toh R, Maegdefessel L, Adam M, Nakagami F, Emrich F, Spin JM, Tsao PS. Reaktif oksijen türlerinin hemodinamik düzenlenmesi: Vasküler hastalıklar için çıkarımlar. Antioksit Redoks Sinyali. 2014;5:5214.
82. Sanmartín-Suárez C, Soto-Otero R, Sánchez-Sellero I, Méndez-Álvarez E. Dimetil sülfoksitin antioksidan özellikleri ve nöroprotektif antioksidanların değerlendirilmesinde bir çözücü olarak yaşayabilirliği. J Pharmacol Toksikol Yöntemleri. Mart–Nisan 2011;63(2):209–215.
83. Bhatia RK, Pallister I, Dent C, Jones SA, Topley N. Büyük künt travmayı takiben gelişmiş nötrofil göç aktivitesi. İncinme. 2005;36:956–962.
84. Salon ED, Vaishnav RA, Mustafa AG. Travmatik beyin hasarı için antioksidan tedaviler. Nöroterapötikler. 2010;7:51–61.
85. Lu J, Goh SJ, Tng PY, Deng YY, Ling EA. Akut travmatik beyin hasarını takiben sistemik inflamatuar yanıt. Ön Biosci. 2009;14:3795–3813.
86. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. CNS yaralanması ve hastalığında inflamasyonun rolü. Br J Pharmacol. 2006;147(Ek 1):S232–S240.
87. Kemik RC. Sistemik inflamatuar yanıt sendromunun patogenezi ile ilgili bir teoriye doğru: Sitokin regülasyonu hakkında ne yapıyoruz ve bilmiyoruz. Kritik Bakım Med. 1996;24:163-172.
88. Essani NA, Fisher MA, Jaesche H. NF-KB aktivasyonunun dimetil sülfoksit ile inhibisyonu, tnf-alfa oluşumunun baskılanması, icam-1 gen transkripsiyonunun azalması ve endotoksin kaynaklı karaciğer hasarına karşı koruma ile ilişkilidir. Şok. 1997;7:90-96.
89. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Serebral enerji metabolizmasında arz ve talep: Besin taşıyıcılarının rolü. J Cereb Kan Akışı Metab. Kasım 2007;27(11):1766-1791.
90. Rapela CE, Yeşil HD. Köpek serebral kan akışının otoregülasyonu. Çevre Res. 1964;15:I205–I211.
91. Boysen G. Karotis cerrahisinde serebral hemodinamik. Acta Neurologica Scandinavica. 1973;49(Ek 52):3–86.
92. Pollock SS, Harrison MJ. Kırmızı hücre deformabilitesi inme için bağımsız bir risk faktörü değildir. J Neurol Neurosurg Psikiyatı. 1982;45:369-371.
93. Tomiyama Y, Brian JE Jr, Todd MM. Plazma viskozitesi ve serebral kan akımı. J miyim Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279:1949–1954.
94. Filosa JA, BlancoVM. Memeli beyninde nörovasküler eşleşme. Exp Physiol. 2007;92:641–646.
95. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, Gibbs JM, Wise RJ, Hatazawa J, Herold S. Serebral kan akışı, kan hacmi ve oksijen kullanımı. Normal değerler ve yaşın etkisi. Beyin. 1990;113(Pt 1):27-47.
96. Chen Y, Wolk DA, Reddin JS ve diğerleri. Alzheimer hastalığında füzyon MRI başına arteriyel spin etiketli ve FDG-PET'in voksel düzeyinde karşılaştırması. Nöroloji. 2011;77:1977–1985.
97. Zou Q, Wu CW, Stein EA, Zang Y, Yang Y. Dinlenme durumunda serebral kan akışının statik ve dinamik özellikleri. Nörogörüntü. 2009;48:515–524.
98. Davis PK, Musunuru H, Walsh M, Cassady R, Yount R, Losiniecki A, Moore EE, Wohlauer MV, Howard J, Ploplis VA. Trombosit disfonksiyonu, travmatik beyin hasarına bağlı koagülopati için erken bir belirteçtir. Nörokrit Bakım. Nisan 2013;18(2):201–208.
99. Sillesen M, Johansson PI, Rasmussen LS et al. Büyük hayvan travmatik beyin hasarı ve kanama modelinde trombosit aktivasyonu ve işlev bozukluğu. J Travma Akut Bakım Cerrahisi. Mayıs 2013;74(5):1252–1259.
100. Floccard B, Rugeri L, Faure A ve ark. Travma hastalarında erken koagülopati: Olay yerinde ve hastaneye kabul çalışması. İncinme. Ocak 2012;43(1):26–32.
101. Rosenblum WI, El-Sabban F. Dimetil sülfoksit (DMSO) ve gliserol, hidroksil radikal süpürücüler, içindeki trombosit agregasyonunu bozar ve yaralı fare pial arteriyollerinin eşlik eden vazodilatasyonunu ortadan kaldırır. Felç Ocak–Şubat 1982;13(1):35–39.

Machine Translated by Google

[PMC içermeyen makale] [PubMed] 102. Dujovny M, Rozario R, Kossovsky N, Diaz FG, Segal R. Dimetil sülfoksit, barbitüratlar ve metil prednizolonun antiplatelet etkisi. Ann NY Acad Sci. 1983;411:234–244.
103. Schiffer CA, Whitaker CL, Schmukler M, Aisner J, Hilbert SL. Dimetil sülfoksitin in vitro trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisi. Tromb Haemost. 31 Ağustos 1976;36(1):221–229.
104. Moncada S, Vane R. Vasküler dokuda prostasiklinin rolü. Besledi. Proc. 1979;38:66-71.
105. Needleman P, Moncada S, Vane R, Bunting S, Hamberg M, Samuelsson B. Prostaglan din endoperoksitlerden tromboksan A2 üreten trombosit mikrozomları nda bir enzimin tanı mlanması . Doğa. 1976;261:558–560.
106. Lefer AM. Şok sırası nda vasküler homeostazda prostaglandin-tromhoksan sisteminin rolü. Daire. Şok. 1979;6:297-303.
107. Bergstrom S, Farnebo L, Fuxe K. Prostaglandin E2'nin merkezi ve periferik üzerindeki etkisi katekolamin nöronları . Avro. J. Pharmacol. 1973;21:362–368.
108. Gorman R, Bunting S, Miller O. İnsan trombosit adenilat siklazı nı n modülasyonu prostasiklin (PGX). Prostaglandinler. 1977;13:377.
109. Wieser PB, Zeiger MA, Fain JN. Dimetilsülfoksitin yağ hücrelerinin siklik AMP birikimi, lipoliz ve glikoz metabolizması üzerindeki etkileri. Biochem Pharmacol. 15 Nisan 1977;26(8):775–778.

110. Di Pietrantonio F, Di Matteo E, Di Nicola M, Trubiani O, Di Primio R, Serra E, Spoto G. Dimetil sülfoksit (DMSO) ile muamele edilmiş T öncesi lenfoid insan hücrelerinde siklaz ve fosfodiesteraz aktivitesi. Nükleozitler Nükleotitler Nükleik Asitler. Ekim 2004;23(8–9):1241–1244.

111. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-trombosit tedavisi: Fosfodiesteraz inhibitörleri. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(4):634-646.
112. Hidaka H, Asano T. İnsan kan trombositi 3':5'-siklik nükleotid fosfodiesteraz. Düşük Km ve yüksek Km fosfodiesteraz izolasyonu. Biochim Biophys Acta. 1976;429:485–497.

113. Rondina MT, Weyrich AS. Anti-trombosit tedavisinde fosfodiesterazları n hedeflenmesi. Handb Exp Pharmacol. 2012;210:225–238.
114. Panek AC, Poppe SC, Panek AD, Junqueira VB. Saccharomyces cerevisiae mutantları nda dimetilsülfoksitin sinyal iletimi üzerindeki etkisi. Braz J Med Biol Res. 1990;23(2):105-111.

115. Patron GR. Promilositik hücre çizgisi HL-60'ın cGMP ile indüklenen farklı laşması . Proc Natl Acad Bilim ABD. Eylül 1989;86(18):7174–7178.
116. Johnson M, Ramwell PW. Protaglandinlerin hematolojideki etkileri. Prostaglandinler ve Döngüsel AMP'de, eds . RH Kahn,Bİ Z Landis. Academic Press, New York, 1974; s. 275–304.

117. Takeuchi T, Hata F, Yagasaki O. Kobay ileumunun myenterik pleksusundan asetilkolin salı nı mı nı n prostaglandin kaynaklı modülasyonunda siklik AMP'nin rolü. Jpn J Pharmacol. 1992;60(4):327-333.
118. de la Torre JC. Serebral iskemi sonrası prostaglandin-tromboksan ve trombosit sistemlerinde dimetil sülfoksitin rolü. Ann NY Acad Sci. 1983;411:293–308.
119. Asmis L, Tanner FC, Sudano I, Luscher TF, Camici GG. DMSO, siklooksijenaz-1 inhibisyonu yoluyla insan trombosit aktivasyonunu inhibe eder. İlaçkaplı stentler için yeni bir ajan mı ? Biochem Biophys Res Komün. 2010;391:1629-1633.
120. Camici GG, Steffel J, Akhmedov A ve ark. Dimetil sülfoksit doku faktörü ekspresyonunu, trombüs oluşumunu ve vasküler düz kas hücresi aktivasyonunu inhibe eder: İlaçkaplı stentler için potansiyel bir tedavi stratejisi. Dolaşım. 2006;114(14)::1512–1521.
121. Steffel J, Akhmedov A, Greutert H, Luscher TF, Tanner FC. Histamin doku faktörü ekspresyonunu indükler: Akut koroner sendromlar için çıkarımlar. Dolaşım. 2005;112:341–349.

122. Andoh K, Pettersen KS, Filion-Myklebust C, Prydz H. Endotel hücrelerinde doku faktörünün hücre biyolojisi üzerine gözlemler. Tromb Haemost. 1990;63:298–302.

Machine Translated by Google

123. Konigsberg W, Kirchhofer D, Riederer MA, Nemerson Y. TF:VIIa kompleksi: Klinik önem, yapı - fonksiyon ilişkileri ve sinyalleşme ve metastazdaki rolü. Tromb Haemost. 2002;86(3):757-771.
124. Thomas WS, Mori E, Copeland B, Yu JQ, Morrissey J, del Zoppo GJ. Doku faktörü, fokal serebral iskemi sonrası mikrovasküler defektlere katkı da bulunur. Felç 1993;24:847-853.
125. del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Babunlarda orta serebral arter tıkanıklığı ve reperfüzyonu takiben polimorfonükleer lökositler kılcal damarları tıkar. Felç 1991;22:1276–1283.
126. Carter AJ. Serebral iskemide voltaj bağımlı sodyum kanalları nın önemi. Amino asitler. 1998;14:159–169.
[PubMed] 127. Okuyama K, Kiuchi S, Okamoto M, Narita H, Kudo Y. Yeni bir Na+ ve Ca2+ kanal blokeri, T-477, sıçanlarda serebral arteriyollerin mikroküre ile indüklenen kalıcı tıkanması nı takiben beyin ödemini önler. Jpn J Pharmacol. 1999;81:170–175.
128. Squire IB, Lees KR, Pryse-Phillips W, Kertesz A, Bamford J. Lifarizinin akut iskemik inmede etkinliği ve tolere edilebilirliği. Pilot çalışma. Ann NY Acad Sci. 1995;765:317–318.
129. Ogura T, Shuba LM, McDonald TF. Dimetil sülfoksite maruz bırakılan kobay ventriküler preparasyonları nda aksiyon potansiyelleri, iyonik akımlar ve hücre suyu. J Pharmacol Exp Ther. Haziran 1995;273(3):1273–1286.
130. Repine JE, Eaton J, Anders MW, Hoidal JR, Fox RB. İn vitro olarak enzimler, kimyasallar ve insan fagositleri tarafından hidroksil radikallerinin üretilmesi. Anti inflamatuar ajan, dimetil sülfoksit ile algılama. J Clin Invest. 1979;64:1642-1651.
131. Ashwood-Smith MJ. Hücresel sistemlerde dimetil sülfoksitin radyokoruyucu ve kriyokoruyucu özellikleri ile ilgili güncel kavramlar. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:246–256.
132. O S, Woods LC 3. Dimetil sülfoksit ve glisinin, kriyoprezervasyona bağlı plazma membranları ve mitokondrinin çizgili bas (Morone saxa tilis) spermine verdiği hasar üzerindeki etkileri. Kriyobiyoloji. Haziran 2004;48(3):254-262.
133. Gollan F. DMSO ve THAM'ın farelerde iyonlaştırıcı radyasyon üzerindeki etkisi. Ann NY Acad Sci. 15 Mart 1967;141(1):63-64.
134. Imada K, Leonard WJ. Jak-STAT yolu. Mol İmmünol. 2000;37:1–11.
135. Linnekin D, Mou S, Deberry CS et al. Kök hücre faktörü, JAK-STAT yolu ve sinyal iletimi. Lök Lenfoma. 1997;27:439–444.
136. Ayad M, Eskioğlu E, Mericle RA. Oniks: Eşsiz bir nöroembolik ajan. Uzman Rev Med Cihazları . Kasım 2006;3(6):705–715.
137. Levett JM, Johns LM, Grina NM, Mullan BF, Kramer JF, Mullan JF. Dimetil sülfoksitin iskemik köpek miyokardındaki sistemik ve serebral hemodinamik değişkenler üzerindeki etkileri. Kritik Bakım Med. 1987;15:656-660.
138. Gerthoffer WT. Vasküler düz kas hücre göçünün mekanizmaları . Çevre Res. 2007;100(5):607-621.
139. Kassell NF, Sprowell JA, Boarini DJ, Olin JJ. Dimetil sülfoksitin köpeğin serebral ve sistemik dolaşımları üzerindeki etkisi. Nöroşirürji. Ocak 1983;12(1):24–28.
140. Albin MS, Bunegin L, Helsel P. Dimetil sülfoksit ve deneysel basınca bağlı serebral fokal iskemide diğer tedaviler. Ann NY Acad Sci. 1983;411:261–268.
141. Lovell MR, Collins MW, Iverson GL, Johnston KM, Bradley JP. Lise sporcularında 1. derece veya 'ding' sarsıntıları . J Spor Med. Ocak–Şubat 2004;32(1):47–54.
142. De Beaumont L, Henry LC, Gosselin N. Sporda uzun vadeli fonksiyonel değişiklikler küfür. Nöroşirürji Odaklı . 2012;33(6):E8:1–7.
143. Koh JO, Cassidy JD, Watkinson EJ. Temas sporları nda sarsıntı insidansı : Kanıtları n sistematik bir incelemesi. Beyin Enj. Ekim 2003;17(10):901–917.
144. Anderson T, Heitger M, Macleoud AD. Sarsıntı ve hafif kafa travması . Neurol'u uygulayın. 2006;6:342–357.

Machine Translated by Google

145. Ma R, Miller CD, Hogan MV, Diduch BK, Carson EW, Miller MD. Sporla ilgili sarsıntı:
Değerlendirme ve yönetim. J Kemik Eklem Cerrahisi Am. 2012;94(17):1618-1627.
146. Ürdün BD. Sporla ilişkili travmatik beyin hasarının klinik spektrumu. Nat Rev Neurol. Nisan
2013;9(4):222–230.
[PMC içermeyen makale] [PubMed] 147. Nariai T, Inaji M, Tanaka Y, Hiura M, Hosoda C, Ishii K, Ohno K. PET
moleküler görüntüleme, nörotravmalı hastalarda daha yüksek beyin fonksiyon bozukluğunu araştırmak
için. Act Neurochir Suppl. 2013;118:251–254.
148. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Tekrarlayan beyin
travmasının uzun vadeli sonuçları: Kronik travmatik ensefalopati. PM R.
Ekim 2011;3(10 Ek 2):S460–S467.
149. Giza CC, Hovda DA. Beyin sarsıntısının nörometabolik çağlayanı. J Athl Treni
2001;36:228–235.
150. Signoretti S, Lazzarino G, Tavazzi B, Vagnozzi R. Sarsıntının patofizyolojisi.
PM R. Ekim 2011;3(10 Ek 2):S359–S368.
151. Fineman I, Hovda DA, Smith M, Yoshino A, Becker DP. Sarsıntılı beyin hasarı, uzun süreli
kalsiyum birikimi ile ilişkilidir: 45Ca'lık bir otoradyografik çalışma.
Beyin Araş. 1993;624:94–102.
152. Golding EM, Steenberg ML, Contant CF Jr, Krishnappa I, Robertson CS, Bryan RM Jr.
Hafif kortikal darbe yaralanmasından sonra CO(2)'ye serebrovasküler reaktivite ve hipotansiyon.
J Physiol'um. Ekim 1999;277(4 Pt 2):H1457–H1466.
153. Grindel SH. Minör travmatik beyin hasarının epidemiyolojisi ve patofizyolojisi. Kör
Sports Med Rep. Şubat 2003;2(1):18–23.
154. Kolias AG, Guilfoyle MR, Helmy A, Allanson J, Hutchinson PJ. Travmatik beyin hasarı
yetişkinlerde. Neurol'u uygulayın. Ağustos 2013;13(4):228–35.
155. Shah KR, West M. Sıçanlarda beyin sarsıntısının 2-deoksi-D-glikoz alımı üzerindeki etkisi.
Neurosci Lett. 1983;40:287–291.
156. Echemendia RJ, Iverson GL, McCrea M, Macciocchi SN, Gioia GA, Putukian M, Comper P. Sporla ilgili
sarsıntının nöropsikolojik değerlendirmesinde gelişmeler.
Br J Spor Med. Nisan 2013;47(5):294–298.
157. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Beyin sarsıntısı sonrası nda hücre dışı
potasyumda büyük artışlar ve ayrım gözetmeyen glutamat salınımı.
J Nöroşirürji. 1990;73:889-900.
158. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, Smith MM, Daniels DL, Strottmann JM, Brown WD, Hacein-Bey L.
Glutamat eksitotoksisitesinin resimli incelemesi: Nörogörüntüleme için temel kavramlar. AJNR Am
J Nöroradiol. Kasım–Aralık 2001;22(10):1813–1824.
159. Mullan S, Cafer J, Hanlon K, Brown FD. Postoperatif hemipleji tedavisinde dimetil sülfoksit. Serebral
Arter Spazmı, ed. RH Wilkins. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1980; s. 646-653.

160. Jacob SW, de la Torre JC. Kardiyak ve CNS hasarında dimetil sülfoksitin farmakolojisi. Pharmacol
Tem. Mart–Nisan 2009;61(2):225–235.
161. de la Torre JC. Bir fruktoz 1,6-difosfat ve dimetil sülfoksit kombinasyonu kullanılarak farelerde
kafa travmasının tedavisi. Nöroşirürji. Ağustos 1995;37(2):273–279.
162. Markov AK. İskemi ve şokta fruktoz 1,6-difosfatın hemodinamik ve metabolik etkileri: Deneysel
ve klinik gözlemler. Ann Acil Med. 1986;15:1470–1477.

163. Farias LA, Smith EE, Markov AK. Fruktoz-1,6-difosfatlı tavşanlarda iskemik-hipoksik beyin hasarı
ve ölümün önlenmesi. Felç 1990;21:606-613.
164. Markov AK, Lehan P, Figueroa A: Klinik koroner arter hastalığında fruktoz 1,6-difosfat ile sol
ventrikül fonksiyonunun iyileştirilmesi. Eur Heart J. 1994;15(Ek):277.
165. Salon ED, Yonkers P, McCall JM, Braughler JM. 21-aminosteroid U74006F'nin farelerde deneysel
kafa yaralanması üzerindeki etkileri. J Nöroşirürji. 1988;68:456–461.

Machine Translated by Google

166. Sutton RL, Lescaudron L, Stein DG. Orta ve şiddetli davranışsal sonuçları sıçanda kortikal kontüzyon. Soc Neurosci Abstr. 1990;16:777.
167. Marcel GA. Kırmızı hücre deforme olabilirliği: Fizyolojik, klinik ve farmakolojik yönler. J Med 1979;10:409–416.
168. Heckler FR, Markov A, Beyaz TZ, Jone EW. Fruktoz 1,6-difosfatın turnike iskemisine maruz kalan köpek arka uzuvları üzerindeki etkisi. J El Cerrahisi. 1983;8:622-623.
169. Benesh R, Benesh RE. İnsan eritrositinden gelen organik fosfatların hemoglobinin allosterik özellikleri üzerindeki etkisi. Biochem Biophys Res Komün. 1967;26:162–167.

170. Benesh R, Benesh RE. Oksijen salınımının düzenleyicileri olarak hücre içi organik fosfatlar hemoglobin tarafından. Doğa. 1969;221:618-622.
171. Beharry S, Bragg PD. Sığır-kalp mitokondriyal F1-ATPase'in, dimetil sülfoksit varlığında hareketsizleştirilmiş ATP ile etkileşimi. J Bioenerg Biomembr. 1992;24:507–514.
172. de la Torre JC, Hill PK. Maymunlarda deneysel beyin enfarktüsünü takiben beyin ödemi oluşumu ve tedavisi üzerine ultrastrüktürel çalışmalar. Beyin Ödeminin Dinamiği, ed . H. Pappius, W. Feindel. Springer-Verlag, Berlin, Almanya, 1976; s. 306–314.
173. Bickler PE, Buck LT. Fruktoz-1,6-bifosfatın hipoksi sırasında sıçan beyin dilimlerinden glutamat salınımı ve ATP kaybı üzerindeki etkileri. J Neurochem. Ekim 1996;67(4):1463–1468.

174. Espanol MT, Litt L, Hasegawa K, Chang LH, Macdonald JM, Gregory G, James TL, Chan PH. Fruktoz-1,6-bifosfat, solunan yenidoğan sıçan beyin dilimlerinde hipoksi sırasında adenozin trifosfatı korur, ancak hücre içi pH'ı korumaz. Anesteziyoloji. Şubat 1998;88(2):461-472.

175. Cárdenas A, Hurtado O, Leza JC, Lorenzo P, Bartrons R, Lizasoain I, Moro MA. Fruktoz 1,6-bifosfat, sıçan ön beyin dilimlerinde glutamat salınımının inhibisyonu yoluyla oksijen-glikoz yoksunluğunun neden olduğu indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunu inhibe eder. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. Eylül 2000;362(3):208–212.
176. Welch G, Loscalzo J. Nitrik oksit ve kardiyovasküler sistem. J Kardiyovasküler Cerrahi. 1994;9:361–371.

177. Rosamond W, Flegal K, Furie K. Kalp hastalığı ve felçistatistikleri—2008 güncellemesi: Amerikan kalp derneği istatistik komitesi ve inme istatistikleri alt komitesinden bir rapor. Dolaşım. 2008;117(4):e25–e46.
178. Braeuninger S, Kleinschnitz C, Nieswandt B, Stoll G. Fokal serebral iskemi. yöntemler Mol Biol. 2012;788:29–42.
[PubMed] 179. Campbell BC, Donnan GA, Davis SM. Damar tıkanıklığı, yarı gölge ve reperfüzyon—Teoriyi pratiğe çevirmek. Ön Nörol. 2014;5:194–195.
180. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. İskemik yarı gölgeyi hedefleme. Felç Ocak 2011;42(1 Ek):S7–S11.
181. de la Torre JC, Fortin T, Park GA, Pappas BA, Richard MT. Beyin kan akışı restorasyonu, kronik olarak hasar görmüş sıçan CA1 nöronları 'kurtarır'. Beyin Araş. 24 Eylül 1993;623(1):6–15.

182. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Fotokimyasal olarak başlatılan tromboz ile tekrarlanabilir beyin enfarktüsünün uyarılması. Ann Neurol. 1985;17:497-504.

183. O'Brien MD, Waltz AG. Orta serebral arteri tıkamak için transorbital yaklaşım kraniektomi olmadan. Felç 1973;4:201–206.
184. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. İskemik beyin ödeminin deneysel çalışmaları. I: Sıçanlarda iskemik alanda yeniden dolaşımın uygulanabileceği yeni bir deneysel serebral emboli modeli. Jpn J İnme. 1986;8:1–8.
185. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Howells DW. Serebral iskeminin hayvan modellerinde kombinasyon tedavisinin değerlendirilmesi. J Cereb Kan Akışı Metab. 2012;32(4):585–597.

Machine Translated by Google

186. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Sıçanlarda fokal serebral iskemi: 1. Orta serebral arter tıkanıklığının tekniğin ve erken nöropatolojik sonuçların tanımı. J Cereb Kan Akışı Metab. 1981;1:53–60.
187. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Tersinir orta serebral arter sıçanlarda kraniektomi olmadan oklüzyon. Felç 1989;20:84-91.
188. Kanemitsu H, Nakagomi T, Tamura A, Tsuchiya T, Kono G, Sano K. Orta serebral arter pıhtılaşması ve intraluminal oklüzyon modelleri arasındaki birincil iskemik hasarın boyutundaki farklılıklar. J Cereb Kan Akışı Metab. 2002;22:1196-1204.
189. Kong LQ, Xie JX, Han HB, Liu HD. Tavşanlarda fokal serebral iskemiyi indüklemek için intraluminal iplik tekniğindeki gelişmeler. J Neurosci Yöntemleri. 2004;137:315–319.
190. Başkaya MK, Doğan A, Dempsey RJ. Tutarlı enfarktüs elde etmek için gerbillerde orta serebral arterin endovasküler sütür oklüzyonunun uygulanması. Nörol Res. 1999;21:574–578.

[PMC ücretsiz makale] [PubMed] 191. Freret T, Bouet V, Toutain J, Saulnier R, Pro-Sistiaga P, Bihel E, Mackenzie ET, Roussel S, Schumann-Bard P, Touzani O. Intraluminal thread model of focus Stroke insan olmayan primatta. J Cereb Kan Akışı Metab. 2008;28:786–796.
192. Durukan A, Tatlısumak T. Akut iskemik inme: Başlıca deneysel kemirgen modellerine genel bakış, fizyopatoloji ve fokal serebral iskemi tedavisi. Pharmacol Biochem Davranışı. 2007;87(1):179–197.
193. Bacigaluppi M, Comi G, Hermann DM. İskemik inmenin hayvan modelleri. Bölüm iki: Serebral iskeminin modellenmesi. Ağ k Neurol J. 2010;4:34–38.
194. Carmichael ST. Odak vuruşunun kemirgen modelleri: Boyut, mekanizma ve amaç NöroRx. Temmuz 2005;2(3):396–409.
195. Liu F, McCullough LD. Kemirgenlerde orta serebral arter tıkanıklık modeli: Yöntemler ve olası tuzaklar. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:464701. doi: 10.1155/2011/464701.
196. Armstead WM, Ganguly K, Kiessling JW. CNS iskemik bozuklukları nın tedavisi için tPA'nın yarar/risk oranı sonuçlarında ortaya çıkan sorunlar olarak sinyal verme, doğum ve yaş. J Neurochem. 2010;113(2):303–312.
197. Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Doku plas minojen aktivatörü, serebral emboli sonrası nörolojik hasarı azaltır. Bilim. 1985;230:1289–1292.

198. NINDS tSTSG. Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü rt-PA İnme Çalışma Grubu Akut iskemik inme için doku plazminojen aktivatörü. N Engl J Med. 1995;333:1581–1587.

199. Audebert HJ, Saver JL, Starkman S, Lees KR, Endres M. Hastane öncesi inme bakımı: Tedavi ve klinik araştırmalar için yeni beklentiler. Nöroloji. 30 Temmuz 2013;81(5):501–508.
200. Hainsworth AH, Markus HS. İn vivo deneysel modeller insan serebral küçük damar hastalığını yansıtıyor mu? Sistematik bir inceleme. J Cereb Kan Akışı Metab. Aralık 2008;28(12):1877–1891.
201. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, Hurn PD, Kent TA, Savitz SI, Lo EH, STAIR Group. İnme tedavisi akademik endüstri yuvarlak masa klinik öncesi tavsiyelerinin güncellenmesi. Felç Haziran 2009;40(6):2244–2250.
202. Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi nasıl daha iyi kullanılır? Nat Rev Neurol. 14 Haziran 2011;7(7):400–409.

203. Dirnağlı U. Tezgahtan başucuna: Deneysel inme araştırmalarında kalite arayışı. J Cereb Kan Akışı Metab. 2006;26:1465–1478.
204. Philip M, Benatar M, Fisher M, Savitz SI. Halihazırda faz II/III akut iskemik inme denemelerinde olan nöroprotektif ajanlarla ilgili hayvan çalışmalarının metodolojik kalitesi. Felç 2009;40:577–581.
205. Rossi J. İnsan olmayan primat araştırması: İhtiyaçları ve gerekliliği anlamanın yanlış yolu. J Bioeth'im. 2009;9:21–23.

Machine Translated by Google

206. Marshall JW, Cummings RM, Bowes LJ, Ridley RM, Yeşil AR. Oklüzyondan 4 saat sonra verildiğinde bir primat inme modelinde NXY-059'un koruyucu etkisinin fonksiyonel ve histolojik kanıtı. Felç 2003;34:2228–2233.
207. Marshall JW, Yeşil AR, Ridley RM. Klo methiazol, AR-R15896AR ve NXY-059'un bir primat inme modelinde histolojik ve davranışsal ölçümler kullanılarak nöroprotektif etkisinin karşılaştırılması. Beyin Araş. 2003;972:119–126.
208. Shuaib A, Lees KR, Lyden P et al. Akut iskemik inme tedavisi için NXY-059. N Engl J Med. 2007;357:562–571.
209. de la Torre JC, Cerrah JW. Deneysel transorbital serebral enfarktüste deksametazon ve DMSO. Felç Kasım–Aralık 1976;7(6):577–583.
210. Karaça M, Kılıçİ E, Yazıcı B, Demir S, de la Torre JC. Serbest radikal süpürücü-glikolitik ara çözelti ile tedavi edilen yaşlı hastalarda iskemik inme: Bir ön pilot deneme. Nörol Res. Ocak 2002;24(1):73–80.
211. Willmore LJ, Rubin JJ. Tokoferol ve dimetil sülfoksitin, demir klorürün izokortikal enjeksiyonunun neden olduğu fokal ödem ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi. Beyin Araş. 2 Nisan 1984;296(2):389-392.
212a. Demchenko IT, Boso AE, Bennett PB, Whorton AR, Piantadosi CA. Hiperbarik oksijen, nitrik oksidi inaktive ederek serebral kan akışını azaltır. Nitrik oksit. 2000;4(6):597–608.
212b. Tomiyama Y, Jansen K, Brian JE Jr, Todd MM. Hemodilüsyon, serebral O2 dağıtımı ve serebral kan akışı: Hiperbarik oksijenasyonu kullanan bir çalışma. J Physiol'um. Nisan 1999;276(4 Pt 2):H1190–H1196.
212. Little JR, Spetzler RF, Roski RA, Selman WR, Zabramski J, Lesser RP. Deneysel beyin iskemisinin tedavisinde DMSO'nun etkisizliği. Ann NY Acad Sci. 1983;411:269-277.
213. Fukuda S, del Zoppo GJ. İnsan olmayan primatta fokal serebral iskemi modelleri. ILAR J. 2003;44(2):96–104.
214. de Crespigny AJ, D'Arceuil HE, Maynard KI ve ark. Tersinir orta serebral arter tıkanıklığının yeni bir primat modelinin akut çalışmaları. J İnme Serebrovask Dis. Mart-Nisan 2005;14(2):80–87.
215. Cook DJ, Tymianski M. Translasyonel nöro-koruma araştırmaları için insan dışı primat felç modelleri. Nöroterapötikler. Nisan 2012;9(2):371–379.
216. Asplund K. Akut iskemik inmede hemodilüsyonun randomize klinik çalışmaları. Acta Neurol Scand Suppl. 1989;127:22–30.
217. Carson S, McDonagh M, Russman B, Helfand M. İnme için hiperbarik oksijen tedavisi: Kanıtların sistematik bir incelemesi. Klinik Rehabilitasyon. Aralık 2005;19(8):819-833.
218. McGraw CP. Moğolda serebral enfarktüsün dimetil sülfoksit ile tedavisi gerbil. Ann NY Acad Sci. 1983;411:278–285.
219. Shimizu S, Simon RP, Graham SH. Dimetilsülfoksit (DMSO) tedavisi, sıçanlarda kalıcı fokal serebral iskemi sonrası enfarktüs hacmini azaltır. Neurosci Lett. 19 Aralık 1997;239(2–3):125–127.
220. Bardutzky J, Meng X, Bouley J, Duong TQ, Ratan R, Fisher M. İntravenöz dimetil sülfoksitin iskemi gelişimi üzerindeki etkileri bir sıçan kalıcı oklüzyon modelinde. J Cereb Kan Akışı Metab. Ağustos 2005;25(8):968-977.
[PubMed] 221. Gilboe DB, Kintner D, Fitzpatrick JH, Emoto SE, Esanu A, Braquet PG, Bazan NG. Serbest radikal süpürücü ve trombosit aktive edici faktör antagonistleri ile tedaviyi takiben postiskemik beyin metabolizmasının ve fonksiyonunun iyileşmesi. J Neurochem. 1991;56:311 319.
222. Nakahiro M, Arakawa O, Narahashi T, Ukai S, Kato Y, Nishinuma K, Nishimura T. Dimetil sülfoksit (DMSO), sıçan dorsal kök ganglion nöronlarında GABA kaynaklı akımı bloke eder. Neurosci Lett. 1992;138:5 8.
223. Sawada M, Sato M. Aplysia ganglion hücrelerinde dimetil sülfoksitin nöronal uyarılabilirlik ve kolinerjik iletim üzerindeki etkisi. Ann NY Acad Sci. 1975;243:337-357.

Machine Translated by Google

224. Koruyucu JL. Tüm klinik sonuçlar aralığında etkileri içeren tahminleri tedavi etmek için gereken sayı: Akut inme için yeni türetme yöntemi ve trombolitik tedaviye uygulama [yayınlanmış düzeltme Arch Neurol'da yer almaktadır. 2004;61(10):1599]. Arch Neurol. 2004;61(7):1066–1070.

225. Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü rt-PA İnme Çalışma Grubu. Akut iskemik inme için doku plazminojen aktivatörü. N Engl J Med. 1995;333(24):1581–1587.

226. Laha RK, Dujovny M, Barrionuevo PJ, DeCastro SC, Hellstrom HR, Maroon JC. Deneysel orta serebral arter embolektomisinde metilprednizolon ve dimetil sülfoksitin koruyucu etkileri. J Nöroşirürji. 1978;49:508-516.

227. Demopoulos HB, Flamm E, Yoder M. İskemi endotelinin barbitürat koruması nın mekanizmaları. Bir taramalı elektron mikroskobu çalışması. Ben Doç Neurrol Surg. 1979;19:35–36.

228. Miller TR. 1991'de Kanada'da ateşli silah yaralanmaları yla ilişkili maliyetler. CMAJ. Kasım 1, 1995;153(9):1261–1268.

229. Sorani MD, Morabito D, Rosenthal G, Giacomini K, Manley G. Travmatik beyin hasarı hastaları nda mannitol ve kafa içi basıncı arası ndaki doz-yanıt ilişkisini yüksek frekanslı bir fizyolojik veri toplama sistemi kullanarak karakterize etmek. J Nörotravma. 2008;25(4):291–298.

230. Brown FD, Johns L, Mullan S. Penetran beyin sonrası dimetil sülfoksit tedavisi incinme. Ann NY Acad Sci. 1983;411:245–252.

231. Marmarou A, Saad A, Aygok G, Rigsbee M. Ağır beyin hasarı nda yüksek ICP ve hipotansiyonun CPP azalması na katkısı: Sonuçla korelasyon. Acta Neurochir Suppl. 2005;95:277–280.

232. Struchen MA, Hannay HJ, Contant CF, Robertson CS. Şiddetli travmatik beyin hasarı sonrası glasgow sonuçskalası ve sakatlık derecelendirme skalası ndaki akut fizyolojik değişkenler ve sonuçarası ndaki ilişki. J Nörotravma. 2001;18:115-125.

233. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hipotansiyon, hipoksi ve kafa travması: Sıklık, süre ve sonuçlar. Arch Surg. 2001;136:1118-1123.

234. Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW. Şiddetli kafa travması olan çocuklarda hipotansiyon ve hipoksinin etkisi. J Pediatr Cerrahi. 1993;28:310–14.

235. Haddad SH, Arabi YM. Şiddetli travmatik beyin hasarı nın kritik bakım yönetimi yetişkinler. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2012;20:12–29.

236. ABD Sayım Bürosu, Nüfus Bölümü. Aralık 2012. Tablo 2. Amerika Birleşik Devletleri için Seçilmiş Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Nüfus Tahminleri: 2015 ila 2060 (NP2012-T2).

237. Viswanathan M, Kim SK, Berdichevsky A, Guarente A. C. elegans'ın yaşam süresini belirlemede ER stres yanıtı genlerinin SIR-2.1 düzenlemesinin rolü. Geliştirici Hücresi. 2005;9:605–615.

238. Kampkotter A, Nkwonkam CG, Zurawski RF, Timpel C, Chovolou Y. Model organizma Caenorhabditis elegans'ta flavonoidler quercetin ve rutinin stres direnci üzerindeki koruyucu etkilerinin araştırılması. Toksikoloji. 2007;234:113–123.

239. Wang G, Huang C, Wang Y, Guo Q, Jiang H, Wen J. Sıçanlarda nöropatik ağrı üzerinde intratekal p38MAPK inhibitörü SB203580'den sonra spinal dorsal boynuzda siklooksijenaz-2 ekspresyonundaki değişiklikler. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Temmuz 2013;38(7):686–690.

240. de la Torre JC. Alzheimer hastalığı: Nasıl başlar? J Alzheimer Dis. Aralık 2002;4(6):497–512.

241. de la Torre JC, Mussivand T. Bozulmuş beyin mikrosirkülasyonu Alzheimer'a neden olabilir hastalık? Nörol Res. Haziran 1993;15(3):146-153.

242. de la Torre JC. Alzheimer hastalığı nörodejeneratif mi yoksa vasküler bir hastalık mı? Veri, dogma ve diyalektik. Lancet Nörol. 2004;3:184–190.

243. de la Torre JC. Kritik eşik serebral hipoperfüzyon Alzheimer hastalığına neden olur. Açta Nöropatol. 1999;98:1–8.

Machine Translated by Google

244. Stürchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M et al. Alzheimer hastalığı benzeri patolojiye sahip iki amiloid öncü protein transgenik fare modeli. Proc Natl Acad Sci ABD. 1997;94:13287–13292.
245. McGowan E, Eriksen J, Hutton M. Alzheimer hastalığının transta modellemenin on yılı gen fareleri. Trendler Genet. 2006;22:281–289.
246. Davies P, Maloney AJ. Alzheimer hastalığında merkezi kolinerjik nöronların seçici kaybı kolaylaştırmak. Lancet. 1976;2:1403.
247. Ebert U, Kirch W. Demansın skopolamin modelleri: Elektroensefalogram bulguları ve bilişsel performans. Eur J Clin Invest. 1998;28:944-949.
248. Çavuş N, Buie L. TAU modelleri. Demansın Hayvan Modellerinde, ed. PP De Deyn, D. (1999). Van Barajı. Springer Science + Business Media, New York, 2010; s. 449–468.
249. Castañé A, Theobald DE, Robbins TW. Dorsomedial striatumun seçici lezyonları, sıçanlarda seri uzaysal ters öğrenmeyi bozar. Davran Beyin Arş. 2010;210:74–83.
250. Levitan D, Greenwald I. Caenorhabditis elegans S182 Alzheimer hastalığı geni olan sel-12 tarafından lin-12 aracılı sinyallemenin kolaylaştırılması. Doğa. 1995;377:351–354.
251. de la Torre JC, Fortin T, Park G, Butler K, Kozlowski P, Pappas B, de Socarraz H, Saunders J. Kronik serebrovasküler yetmezlik, yaşlı sıçanlarda bunama benzeri eksikliklere neden olur. Beyin Araş. 1992;582:186–195.
252. de la Torre JC, Nelson N, Sutherland RJ, Pappas BA. Yaşlanan sıçanlarda iskemik kaynaklı kronik hafıza disfonksiyonunun serbest radikal süpürücü-glikolitik ara aracı kombinasyonu ile tersine çevrilmesi. Beyin Araş. 1998;779:285–288.
253. de la Torre JC, Nelson N, Sutherland RJ. Kombine fruktoz 1,6-difosfat-dimetil sülfoksit, beyin iskemik sıçanlarında kronik hafıza eksikliklerini tersine çevirir. Nörokimyada, ed . A. Teelken, J. Korf, Plenum Press, New York, 1997; s. 173–176.
254. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE. Rotterdam Çalışmasında ateroskleroz, apolipoprotein E ve demans ve Alzheimer hastalığının prevalansı. Lancet. 18 Ocak 1997;349(9046)::151–154.
255. van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Ateroskleroz ve bunama riski. Ann Neurol. Mayıs 2007;61(5):403–410.
256. Johnson DK, Morris JC, Galvin JE. Demansta sözel ve görsel uzamsal bozukluklar Lewy cisimleri. Nöroloji. 25 Ekim 2005;65(8):1232–1238.
257. Iachini I, Iavarone A, Senese VP, Ruotolo F, Ruggiero G. Sağlıklı yaşlılarda görsel-uzaysal bellek, AD ve MCI: Bir inceleme. Curr Yaşlanma Sci. Mart 2009;2(1):43–59.
258. Farkas E, Institóris A, Domoki F, Mihály A, Luiten PG, Bari F. Diazoxide ve dimethyl sulphoxide, karotis arter tıkanıklığından sonra serebral hipoperfüzyonla ilişkili öğrenme bozukluğunu ve beyin hasarını önler. Beyin Araş. 22 Mayıs 2004;1008(2):252–260.
259. Markvartova V, Cendelin J, Vozeh F. Serebellar mutantta dimetil sülfoksitin etkisi Lurcher fareler. Neurosci Lett. 24 Mayıs 2013;543:142–145.
260. Porras-Garcia E, Cendelin J, Dominguez-del-Toro E, Vozeh F, Delgado-Garcia JM. Purkinje hücre kaybı, Lurcher farelerinde iskelet ve yüz motor tepkilerinin yürütme kazanımını ve ön uyarı inhibisyonunu farklı şekilde etkiler. Avro. J. Neurosci. 2005;21:979–988.
261. Caddy KW, Biscoe TJ. Normal C3H ve Lurcher mutant fare üzerinde yapısal ve kantitatif çalışmalar. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1979;287(1020):167–201.
262. Barcal J, Cendelín J, Korelusová I, Tůma J, Vozeh F. Lurcher mutant farelerinde ontojeni sırasında glutamat reseptör bloğu ve bunun hipokampal uzun vadeli potens üzerindeki etkisi. Prag Med Rep. 2010;111(2):127-134.
263. deLara CM, Jenner TJ, Townsend KM, Marsden SJ, O'Neill P. Dimetil sülfoksitin V79-4 memeli hücrelerinde alfa parçacıkları tarafından DNA çift sarmal kırılmalarının indüklenmesi üzerindeki etkisi. Radyat Arş. Ekim 1995;144(1):43–49.

Machine Translated by Google

264. Cigarrán S, Barrios L, Caballí n MR, Barquinero JF. DMSO'nun FISH ile analiz edilen radyasyon kaynaklı kromozom sapmaları üzerindeki etkisi. Sitogenet Genom Araş. 2004;104(1–4):168-172.

265. Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein yanlı ş katlanması ve insan hastalı ğ ı . Annu Rev Genomik Hum Genet. 2006;7:103–124.

266. Arakawa T, Ejima D, Kita Y, Tsumoto K. Küçük molekül farmakolojik şaperonlar: Termodinamik stabilizasyondan farmasötik ilaçlara. Biochim Biophys Acta. 2006;1764(11):1677-1687.

267. Papp E, Csemely P. Kimyasal şaperonlar: Etki mekanizmaları ve potansiyel kullanı m. Sağ lı k ve Hastalı kta Moleküler Şaperonlarda . Deneysel Farmakoloji El Kitabı , Cilt. 172, Gadstel, M (Ed.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006; s. 405–416.

268. Curt A, Ellaway PH. Travmatik omurilik yaralanması nı n prognozu ve izlenmesinde klinik nörofizyoloji. Handb Clin Neurol. 2012;109:63–75.

269. Shields CB, Ping Zhang Y, Shields LB, Burke DA, Glassman SD. Transkraniyal manyetik motor-uyarı lmı ş potansiyeller ile servikal omurilik yaralanma seviyelerinin objektif değ erlendirmesi. Surg Neurol. Kası m 2006;66(5):475–483.

270. de la Torre JC. Omurilik yaralanması . Temel ve uygulamalı araştı rmaları n gözden geçirilmesi. Omurga. 1981;6(4):315–335.

271. Hurlbert RJ. Akut omurilik yaralanması için metilprednizolon: Uygun olmayan bir bakı m standardı . J Nöroşirürji. 2000;93:1–7.

272. Hurlbert RJ, Hamilton MG. Akut omurilik yaralanması için metilprednizolon: 5 yı l tersine çevirme alı ştı rması yapı n. Can J Neurol Sci. Mart 2008;35(1):41–45.

273. Hurlbert RJ, Moulton R. Akut omurilik yaralanması için neden metilprednizolon reçete ediyorsunuz? Kanadalı bir bakı ş açı sı ve bir pozisyon ifadesi. Can J Neurol Sci. Ağ ustos 2002;29(3):236–239.

274. Pandya KA, Weant KA, Aşçı AM. Akut omurilik yaralanmaları nda yüksek doz metilprednizolon: Dikkatli ilerleyin. Ortopedi. Mayı s 2010;33(5):327–331.

275. Kajihara K, Kawanaga H, de la Torre JC, Mullan S. Deneysel akut omurilik yaralanması nı n tedavisinde Dimetil sülfoksit. Surg Neurol. Ocak 1973;1(1):16–22.

276. Mullan S, de la Torre JC, Kajihara K, Kawanaga HM. Deneysel baş ve omurilik yaralanmaları nda dimetil sülfoksit kullanı mı . J Neurol Neurosurg Psikiyatı . 1973;36:153–154.

277. de la Torre JC, Kajihara K, Rowed DW, Kawanaga HM, Mullan JF. Deneysel kafa ve omurilik yaralanması nı n modifikasyonu. Trans Amer Neurol Doç 1973;97:230–233.

278. Kuyumcu HS. Omentumun beyin ve omuriliğ e uygulanması . Omentum'da , Beyin ve Omuriliğ e Uygulama, ed. HS Goldsmith. Forefront Publishing, Wilton, CT, 2000; s. 25–43.

279. Kuyumcu HS. Akut omurilik yaralanması nı n standart tedavisi geliştirilebilir mi? Belki de zamanı gelmiştir. Nörol Res. 2007;29;16–20.

280. Zileli M, Ovul I, Dalbasti T. Sı çanlarda deneysel omurilik yaralanmaları nda metil prednizolon, dimetil sülfoksit ve nalokson etkileri. Nörol Res. 1988;10:232–235.

281. Rucker NC, Lumb WV, Scott RJ. Akut omurilik travması için kombine farmakolojik ve cerrahi tedaviler. Ann NY Acad Sci. 1983;411:191–19.

282. Gelderd JB, Fife WP, Bowers DE, Deschner SH, Welch DW. Sı çanlarda omurilik transeksiyonu: Dimetil sülfoksit ve hiperbarik oksijenin terapötik etkileri. Ann NY Acad Sci. 1983;411:218–233.

283. Shi R, Qiao X, Emerson N, Malcom A. Dimetilsülfoksit, düşük sı caklı kta veya düşük kalsiyumda yaralanmadan sonra CNS nöronal plazma zarı nı n yeniden kapanması nı arttı rı r. J Nörositol. Eylül–Ekim 2001;30(9–10):829–839.

284. Turan NN, Akar F, Budak B, Seren M, Parlar AI, Sürücü S, Ulus AT. Yaygı n olarak kullanı lan bir çözücü olan DMSO, omurilik yaralanması nı nası l etkiler? Ann Vasc Cerrahi. Ocak 2008; 2(1):98–105.

Machine Translated by Google

285. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioksidanlar, oksidatif hasar ve oksijen yoksunluğu stresi: Bir inceleme. Anne Bot. Ocak 2003;91 Özellik No:179-94.
286. Szabó C, Ohshima H. Peroksinitrit tarafından indüklenen DNA hasarı: Sonraki biyolojik Etkileri. Nitrik oksit. Ekim 1997;1(5):373–385.
287. Erecinska M, Gümüş IA. ATP ve beyin fonksiyonu. J Cereb Kan Akışı Metab. 1989;9:2–19.
288. Clarke DD, Sokoloff L. Beynin dolaşımı ve enerji metabolizması. Temel Nörokimyada, ed. GJ Siegel, BW Agranoff, RW Albers, PB Molinoff. Raven Press, New York, 1994; s. 645–680.
289. Levine JM, Cohen ND, Heller M et al. Omurilikte bir metalloproteinaz inhibitörünün etkinliği kordon yaralı köpekler. PLoS Bir. 2014;9(5):e96408.
290. Sharp K, Yee KM, Steward O. Bir epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü ile tedavinin, sıçanlarda torasik omurilik yaralanması nı takiben mesane ve lokomotor fonksiyonun iyileşmesi üzerindeki etkilerinin yeniden değerlendirilmesi. Exp Neurol. 2012;233:649–659.

Machine Translated by Google

9 Klinikte DMSO nöroproteksiyon

KLİNİK TRAVMATİK BEYİN YARALANMASINA GENEL BAKIŞ

İnsanlarda kafa yaralanmaları, kafa derisi, kafatası veya beyinde travma içerebilir. Hafif, orta veya şiddetli olarak tanımlanabilirler (Şekil 9.1). Kafa yaralanmaları, kafatasının kırıldığı veya kapatıldığı, beynin yaralanabileceği ancak kafatasının sağlam kaldığı yerlere nüfuz edebilir.

Penetran yaralanmalara genellikle araba kazaları, kafaya alınan darbeler ve ateşli silah yaralanmaları neden olur. Kapalı kafa yaralanmaları na esas olarak araçkazaları, şiddet eylemleri, düşmeler ve sporla ilgili travmalar neden olur.1 Kapalı kafa yaralanmaları nın ciddiyeti, hafif sarsıntılardan, tamamen iş göremezlik veya ölüme yol açan, sakat bırakan beyin travması na kadar değişir. Travmatik beyin yaralanmaları tipik olarak gençyetişkin erkekleri içerir.

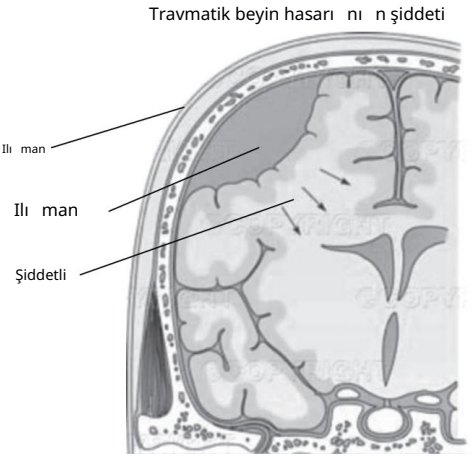
Beyin travması, kafatasının içinde ileri ve geri hareket eden bir jöle kütlesi gibi davranan beynin ani hızlanma-yavaşlama hareketi nedeniyle darbe yerinde veya darbenin zıt kutuplarında dokuya zarar verebilir. Bu tip beyin hasarı na darbe-çarpma yaralanması denir, çünkü hasar darbe yerinde ve beyin ileri ve geri hareket ederken doğrudan, karşı tarafta meydana gelir.

Travmatik bir beyin hasarından sonraki semptomlar, yaralanmanın ciddiyetine, ayrıca beynin hangi bölümünün etkilendiğine ve yaralanmanın beynin bir bölümünde mi yoksa yaygın mı olduğuna göre değişir. Semptomlar, bilinçkaybı olmayan basit bir baş ağrısından (LOC) yorgunluk, baş dönmesi, mide bulantısı ve kusmaya, şiddetli bilişsel bozulmaya, kafa karışıklığı, huzursuzluk, ajitasyon ile sonuçlanan duygudurum değişikliklerine kadar değişebilir. konuşma, görme, kas koordinasyonu ve koma içeren motor-duyusal eksikliklere.3

Odak ve yaygın beyin yaralanmaları, beyindeki yapısal veya işlevsel hasarın derecesini sınıflandırmanın tanımlayıcı yolları dır. Terimden de anlaşılacağı gibi, fokal yaralanma belirli bir beyin bölgesinde meydana gelir (Şekil 9.1), yaygın yaralanma ise beynin daha geniş yayılımış bölgelerini içerebilir (Şekil 9.1, oklar). Fokal yaralanmaya bir örnek, tipik olarak kafaya bir darbe sonucu beynin yüzeyinde (epidural) veya epidural zarın altında bir kan pıhtısının oluştuğu epidural veya subdural hematomdur.

Diffüz aksonal yaralanmalar, hafif veya orta dereceli bir kafa travması nı takip edebilir ve lezyonlar az olduğunda ve difüzyon kontrol altına alındığında iyileşme genellikle mümkündür.4,5 Diffüz aksonal yaralanmalara genellikle başın temas edebilen veya etmeyebilen hızlanma-yavaşlaması neden olur. özellikle herhangi bir dış nesne, çünkü yaralanma şiddetli beyin sarsıntısından kaynaklanabilir. Kafatasının içindeki bu sallanma kan damarlarını patlatabilir ve beyin dokusuna ciddi şekilde zarar verebilir. Yaygın yaralanmaların sonuçlarından biri, farklı yoğunluktaki beyin dokuları nın birbiri üzerinde kayması sonucu oluşan aksonal yolların ve doku beyaz maddesinin kesilmesini içerir; bu, yerin altındaki tektonik plakaların birbirini geçerek kayması ve deprem oluşturmak üzere çarpışması gibi. Diffüz aksonal yaralanmalar nadiren

Machine Translated by Google



ŞEKİL 9.1 (Renkli eke bakın.) Hafif kafa travması, genellikle kafa derisini veya kafatasını etkileyen bir sarsıntı olan ve zihinsel durumda veya bilinçte kısa (<30 dakika) değişiklikleri içeren ilk künt travmanın ciddiyetine işaret eder. günler, aylar veya yıllar süren uzun süreli LOC, koma ve travma sonrası amnezi (PTA) ile sonuçlanan ciddi bir yaralanma. Bu yaralanmanın yüksek ölüm riski vardır. Orta dereceli bir kafa travmasından sonra LOC genellikle 6 saati geçmez ve PTA 24 saate kadar uzayabilir. Orta ila şiddetli kafa travması, epidural hematom, subdural hematom veya intraparankimal kanama ile sonuçlanabilir.

ölüme neden olurlar, ancak kalıcı vejetatif durumun nedeni olarak yıkıcı olabilirler ve beyin travmalı hastalarda morbiditenin en önemli belirleyicisi olarak kabul edilirler.6 Şiddetli diffüz aksonal yaralanmadan etkilenen kişilerin sadece %10'unun bilincini geri kazandığı ve bunların sadece küçük bir yüzdesi nörolojik fonksiyonun normale yakın iyileşmesini sağlayacaktır.7 1 yıldan sonra belirgin düzelme nadirdir.8

Ventriküler kanama, anormal odaklar veya çoklu peteşiyal kanamalar saptanmadıkça, diffüz aksonal yaralanmaları görüntüleme teknikleriyle saptamak zor olabilir (Şekil 9.1). Bu yaralanmalar sıklıkla ön ve alt temporal lobları ve beyin sapını içerir, ancak kalp ve solunum sistemlerini kontrol eden temel yaşam fonksiyonlarına büyük zarar vermez. Sıklıkla, yaygın aksonal yaralanma tanısı, hastanın semptomları görüntüleme bulguları yla orantısız olduğunda konur.9

Fokal veya yaygın beyin travması nın tedavisi, beyin içindeki şişmeyi azaltmak ve ikincil hasarı ve ölümcül bir sonucu önlemek için acil önlemler almayı amaçlar. Beyin şişmesi kafa içi basıncında (ICP) tehlikeli artışlar yaratır, çünkü kraniyal kubbe katı bir kaptır ve foramen magnumu sıkıştırmaktan başka gidecek yeri olmayan doku, serebral perfüzyonu hızla azaltmak ve iskemi ve beyin enfarktüsü oluşturmak için sıkıştırılabilir. 10 Foramen magnum boyunca uzanan fıtıklaşmış beyin dokusu, beyin sapının yaşam için hayati önem taşıyan bölgelerine de ölümcül baskı uygulayabilir.11

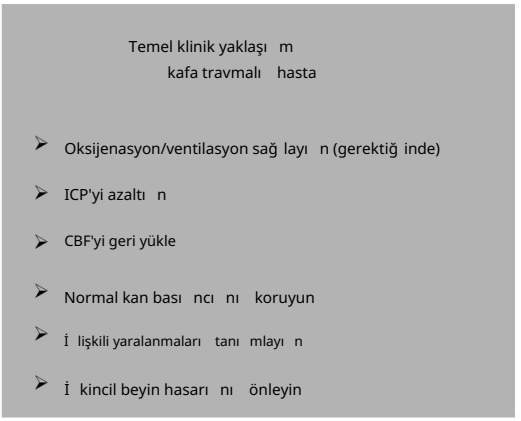
Beyin travması serebral otoregülasyonu etkileyebilir. Serebral otoregülasyon, sabit bir serebral kan akımı (CBF) seviyesini koruyan homeostatik bir mekanizmadır.

Machine Translated by Google

değişen serebral perfüzyon basıncının (CPP'ler) varlığında. Ortalama arter basıncı (MAP) 60 mmHg'nin altına düştüğünde veya 150 mmHg'nin üzerine çıktığında otoregülasyon başarısız olur. Serebral otoregülasyon başarısız olduğunda, hayatta kalma şansı zayıf olarak kabul edilir. Serebral otoregülasyonu ölçmek için şu anda altın bir standart mevcut değildir ve literatür taraması, kullanılan yöntemlerde önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Serebral otoregülasyonun fiziksel olarak ölçülebilir bir varlıktan çok bir kavram olduğu düşünüldüğünde, bu gerçek şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, serebral otoregülasyonun nöromonitorizasyonu, tedaviye rehberlik etmede ve bir fizyolojik kriz anında serebral dokuların metabolik gereksinimini değerlendirmede esastır.12

Doğrudan bir mekanik yaralanma meydana geldiği için birincil hasar kontrol edilemediği için, ikincil hasarın önlenmesi, nörokritik bakım ve tedavinin birincil amacıdır. Sekonder hasar saatler veya bazen günler içinde gelişir ve tedavinin bozulmuş serebrovasküler otoregülasyon, serebral metabolik fonksiyon bozukluğu, doku ödemi, inflamasyon ve yetersiz beyin oksijenasyonunu tersine çevirebileceğine veya en aza indirebileceğine bağlıdır.13–15 Şekil 9.2 hastaya ilk klinik yaklaşımı özetlemektedir. Amerikan Nörolojik Cerrahlar Birliği'nin nörotravma ve kritik bakım konulu ortak bir bölümünde tavsiye edildiği gibi ciddi bir kafa travması nın sürdürülmesi.16 Bu yaklaşımın kronolojik sırası kafa travması nın koşulları na göre değişebilir. Bu yönergeler, uygun görüldüğünde orta ve hatta hafif kafa yaralanmaları için de kullanılabilir.

Birincil kafa travması bölgesinden yayılan genişletilmiş doku yıkımı, ikincil beyin hasarı nı karakterize eden ilk patofizyolojik aşamadır. Genişletilmiş doku hasarı, esas olarak bozulmuş serebral perfüzyondan, büyüyen ödemden ve sitotoksik serbest radikaller ve uyarıcı nörotransmiterler salındığından beyin dokusuna yayıldıkça daha fazla beyin hücresini öldürür.



ŞEKİL 9.2 Kafa travmalı hastaya acil yaklaşım, hipoksemiyi önlemek için oksijenasyonu, yüksek ICP'nin azaltılmasını, kötü sonuçla ilişkili düşük CBF'nin önlenmesini ve sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesinin önlenmesini, ikincil yaralanmaları en aza indirmeyi ve tedavi sağlanmasını içerir. ikincil hasarı önlemek için. (Amerikan Nörolojik Cerrahlar Derneği'nden, J. Neurotrauma, 24, S-1, 2007.)

Machine Translated by Google

Bu patolojik süreç tedavi edilmezse ilerleyecek ve ayrıca hücresel DNA parçalanması ve DNA onarımının inhibisyonunu içerecektir.17 Bu dokusal felaketin nihai sonucu, nekrotik veya programlanmış hücre ölümüne yol açan vasküler ve hücresel yapıların yok edilmesidir.17 Kontrolsüz saniyenin klinik sonucu beyin travması nı takiben oluşan hasar muhtemelen ciddi nörolojik bozukluk veya ölümle sonuçlanacaktır.11

Beyin hasarının ciddiyetini derecelendirmek için en yaygın olarak kullanılan yöntem, travmatik beyin yaralanması nı takiben bir kişinin bilinçdüzeyini ölçmenin nesnel ve güvenilir bir yolunu ve olası bir sonuçtahminini sağlamaya çalışan nörolojik bir ölçek olan Glasgow koma skorudur (GCS). GCS temel olarak basit olduğu ve gözlemciler arası yüksek derecede güvenilirliğe sahip olduğu için kullanılır, ancak yalnızca gerekli herhangi bir canlandırma önlemi uygulandıktan sonra kullanılmalıdır.

Teasdale ve Jennett18 tarafından geliştirilen GCS ölçeği, hafif, orta veya şiddetli kafa travması olan hastaları nörolojik fonksiyonun üçyönünü kullanarak sınıflandırır: göz açma, sözlü yanıt ve motor yanıt. Bu işlevlerin varlığı veya yokluğu, hafif yaralanma (13–15), orta dereceli yaralanma (9–12) ve ağır yaralanmaya (3–8) karşılık gelen 3 ile 15 arası nda değişen bir ölçek kullanılarak puanlanır.18 GCS hastaları n ilerlemesinin seri olarak değerlendirilmesine izin verir ve ayrıca belirli bir tedavinin değerine ilişkin bir değerlendirme sağlayabilir. 3-4 ve 7-8'lik bir GCS arası ndaki fark, kalıcı olarak kötü sonuç(3-4) ile potansiyel olarak iyi iyileşme ve orta derecede sakatlık arası ndaki fark anlamına gelebilir. Hastaneye GKS'si 3 olan ve bilateral, sabit dilate pupillerle gelen hastaları n, aynı GCS skoru ve reaktif pupilleri olan hastaları n aksine yaşama şansı çok azdır.

GCS'nin motor yanıtını n, motor bileşenin yalnızca hayatta kalma ile lineer olarak ilişkili olması değil, aynı zamanda GCS'nin neredeyse tüm öngörücü gücünü koruması nedeniyle, toplam GCS puanı ile benzer sonuçtahmin oranları sağladığı iddia edilmiştir.19, 20

GCS'nin motor bileşeninin kullanılması, entübe hastaları n GCS'nin sözlü yanıtı olmadan değerlendirilmesine de olanak tanır. O zaman, en iyi motor tepkinin, muhtemelen sonucun en önemli tahmincisi olduğu anlaşılıyor. GCS motor yanıtını n yanısıra, diğer yaralanma şiddeti sınıflandırmaları, travma sonrası amnezi (PTA) süresi ve LOC süresine odaklanır. PTA, yaralanmanı n genel ciddiyeti ile ilişkilidir ve Galveston oryantasyon ve amnezi testi (GOAT) veya oryantasyon günlüğü (O-Log) ile değerlendirilebilir.21

Hastaları n klinik yönetimi için önerilen kılavuzlar (Şekil 9.2) ve GCS, hızlı ve etkili acil bakımdan aşağıya yararlanan ciddi beyin travması olan hastalarda özellikle yararlıdır, çünkü uzun vadeli sonucu belirleyen patolojinin çoğu hastada mevcut olacaktır. kafa travması ndan sonraki ilk saatler.22
Bu nedenle, ciddi beyin travması olan hastaları n değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik kısa, net ve pratik bir yaklaşım, tedavide gecikmeleri önlemek ve ikincil beyin hasarını en aza indirmek için gereklidir.

Genel ABD nüfusunda, yılda yaklaşık 1,7 milyon beyin yaralanması bildirilmekte ve bu da 52.000'den fazla ölüme yol açmaktadır.23 Bu yaralanmaları n çoğu, kafada tedavi gerektirmeyen küçük darbelerdir, ancak hafif kafa yaralanmaları bile ömür boyu sakatlığa neden olabilir. hatta ölüm. Akut yaralanmanı n etkilerinin ötesinde, rahatsız edici yeni

Machine Translated by Google

bulgular, küçük beyin hasarı nın bile daha sonraki yaşamda nörodejenerasyon ve bunamaya yatkın hale gelebileceğ ini göstermektedir.24

Amerika'nın son savaşlara dahil olması , Irak ve Afganistan'daki 320.000 kadar ABD askerinin, çğ unlukla el yapı mı patlayı cı cihazlardan (IED'ler) kafa travması geçirdiğ ini gösteriyor.25 Bu patlama yaralanmaları nın çğ u, hemen hayati tehlike oluşturmasa da, uzun vadeli bir etkiye sahip olabilir. kişilik değ işikliklerini, dürtü kontrol problemlerini ve daha sonraki yaşamda bunamayı teşvik eder.25 Aynı zamanda, savaştan eve dönen gaziler arası ndaki yüksek intihar insidansı nı da açıklayabilir.26

ÇOCUKLARDA KAFA YARALANMASI

Kafa travması çocuklarda sık görülür ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 500.000 acil servis ziyareti anlamına gelir. Bu yaralanmaları n yaklaşık %75'i nihayetinde hafif şiddette teşhis edilir ve vakaları n büyük çğ unluğ unda uzun süreli nörolojik sekel olmaz. Bununla birlikte, hafif kafa yaralanmaları bile kafa içi hasarı ve uzun vadeli sonuçları sürdürecektir.27 Hafif kafa travması olan çocuklara BT taraması nda olası intraserebral lezyonlar açısı ndan triyaj yapmak zor olsa da, başvuru GCS skoru, fokal nörolojik defisitler ve kafatası radyografisi ile tespit edilen kırıklar, BT yapı ldığı nda pozitif bulguları n güvenilir prediktörleri olarak bulunmuştur.28

Çocuklarda ciddi travmatik beyin hasarı nın teşhisi en önemlisidir, çünkü uzun süreli nörodisabilite ve ölüm bunu hızlı bir şekilde takip edebilir ve erken beyin cerrahisi müdahalesi ve/veya farmakoterapi sonucu iyileştirebilir.29 Şiddetli travmatik beyin hasarı ndan kurtulan çocuklar davranış sorunları açısı ndan yüksek risk altı ndadır. , uyarlanabilir işlevsellik ve eğ itim performansı .30

TRAVMATİ K BEYİ N YARALANMASININ MALİ YETİ VE SONUÇLARI

Dünya Sağlı k Örgütü'ne göre, travmatik beyin hasarı dünya çapı nda yılda 10 milyon insanı etkileyen bir sorundur.31 Bunları n arası nda 5,3 milyon Amerikalı , travmatik beyin hasarı na bağlı uzun süreli sakatlı klarla yaşamaktadır.32

Amerika Birleşik Devletleri'nde, travmatik beyin hasarı yla ilişkili doğ rudan ve dolaylı maliyetlerin yılda 76,5 milyar dolardan fazla olduğ u tahmin ediliyor.33 Bu maliyet, bir Kongre Araştırma Servisi'ne göre, Irak ve Afganistan'daki 11 yıllık savaşı içermiyor. askeri kayıp istatistiklerine göre, yaklaşık 300.000 asker bir tür beyin travması yaşadı .25

Travmatik beyin hasarı olan çğ u insanı n karşılaştığı bilişsel ve fiziksel sakatlık sorunları nı n yanı sı ra, bu yaralanmanı n, bazen travmadan on yıllar sonra ortaya çıkan Alzheimer hastalığı nı n gelişiminde bir risk faktörü olduğ una inanılmaktadır.34 beyin travması , beyin travması öyküsü olmayan bireylerle karşılaştırıldığı nda, bireyi 2-4 kat daha fazla Alzheimer hastalığı riskine yatkın hale getirir.35

LOC üretmek için yeterli şiddette tek travmatik beyin olayı ndan sonra gelişen uzun vadeli nöropatolojik süreçtam olarak anlaşılmamıştır, ancak kronik serebral hipoperfüzyonun önemli bir rol oynayabileceğ i tahmin edilmektedir.36 Bu sonuç

Machine Translated by Google

önceden orta-şiddetli travmatik beyin hasarı geçirmiş ve beynin posterior singulat korteks gibi bölgelerinde daha sonra nöropatolojik değişikliklerle ilişkilendirilen serebral hipo perfüzyonu gösteren kişilerin arteriyel spin-etiketleme manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile desteklenir, Alzheimer demansının özelliğidir.37
Yaşlanma sırasında azalan CBF'nin Alzheimer demansının başlangıcından önce bilişsel bozulma için bir belirteç olduğu bilinmektedir.38,39

KRONİK TRAVMATİK ENSEFALOPATİ

Yıllardır kafalarına tekrar tekrar darbe almış olan boksörlerin serebral perfüzyonu etkileyen serebral hemodinamik bozukluğu olduğu gösterilmiştir ve bu değişiklikler, sürekli dikkat eksikliğine, eldeki görevlere konsantre olma zorluğuna karşılık gelen daha yüksek nörobilişsel işlev bozukluğu insidansı ile ilişkilendirilmiştir. oryantasyon bozukluğu ve beyin travması öyküsü olmayan benzer bir grupla karşılaştırıldığında yeni öğrenilen materyalleri hatırlayamama.40 Başlangıçta, bu tür yaralanma Martland tarafından 1927'de için yumruk olarak tanımlandı ve daha sonra Millspaugh tarafından daha açıklayıcı bir terim olan dement tia pugilistica'ya verildi. 41

Futbol, futbol, lakros, ragbi ve hokey gibi diğer temas sporlarının oyuncularında da boksörlerde aynı tekrarlayan kafa vurma türünün ortaya çıkabileceğinin anlaşılması yavaştı. Bu beyin hasarı artık kronik travmatik ensefalopati (CTE) olarak biliniyor. Başlangıçta, CTE asemptomatik olabilir veya başlangıçta hafıza ve konsantrasyon problemlerini içeren semptomlarla yavaş başlayabilir. Sarsıntının ilk semptomlarının kaybolmasından aylar ve yıllar sonra, oryantasyon bozukluğu, kafa karışıklığı, baş dönmesi, şiddetli nörobilişsel bozukluklar ve bunama epizodlarıyla birlikte beyin fonksiyonlarında kademeli dejenerasyon meydana geldikçe yeni semptomlar ortaya çıkar.

BT taraması nda kanama olmaması veya majör yapısal anormallikler nedeniyle CTE'nin erken teşhisi genellikle zor olsa da, son aşamalardaki CTE, büyük ölçüde ventriküllerin genişlemesi ve hipokampus, amigdala ve frontal, temporal atrofi ile karakterizedir. , parietal ve entorinal korteksler.42 Histolojik olarak, öğrenme ve hafıza ile ilişkili iki bölge ve Alzheimer hastalığının birincil hedefleri olan hipokampus ve entorhinal kortekste genellikle nörofibriler yumak oluşumu ile birlikte önemli nöronal kayıp ve reaktif glial hücrelerde artış vardır. patolojik lezyonlar.42,43

Bu bulgular, hem fokal hem de diffüz yapısal beyin lezyonlarının, kronik travmatik beyin hasarı ve CTE'de görülen anormal serebral perfüzyon değişikliklerine birincil katkıda bulunanlar olduğunu ve CBF kantitasyonunun, nöronlara verilen hasarın derecesini değerlendirmek için erken bir belirteçolarak hizmet edebileceğini ve onların sinapsların.

CBF'nin nörogörüntüleme ölçümlerinin yanısıra, zihinsel durumu değerlendirmek için tasarlanmış nörobilişsel testler artık CTE riski altındaki kişilerde herhangi bir yapısal veya fizyolojik beyin anormalliğini tamamlamak için kullanılmaktadır. Bu testler, bir beyin sarsıntısı geçirdikten sonra veya sporla ilgili faaliyetlere katılmaktan kafasına tekrarlayan darbeler sonrasında bir sporcunun karar verme yeteneğini, tepki süresini, dikkatini ve hafızasını değerlendirebilir. Bu önlemlerin amacı, kafa vurmaya devam edilirse veya göz ardı edilirse geri döndürülemez hale gelmeden önce belirli spor aktivitelerinden atletlerde beyinde daha fazla hasarı tespit etmek ve önlemektir.

Machine Translated by Google

TRAVMATİK BEYİN YARALANMASININ TEDAVİSİ

Akut travmatik beyin hasarını yönetmenin ilk odak noktası, ikincil hasardan kaynaklanan komplikasyonları en aza indirmek için yaralı kişiyi stabilize etmektir. Bu yaklaşım genellikle Şekil 9.1'de özetlenen klinik yönergeleri takip eder.

Hafif travmatik beyin yaralanmaları genellikle baş ağrısını tedavi etmek için dinlenme ve reçetesiz satılan ağrı kesiciler dışında bir tedavi gerektirmez. Bununla birlikte, hafif kafa yaralanmalarının %3'e kadarını daha ciddi sonuçlara ilerlediği tahmin edilmektedir, bu nedenle yaralanmanın ve kötüleşme potansiyelinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi zorunludur. Hafif kafa yaralanmaları nın çoğu hastaneye yatmayı gerektirmeyebilir ve ilk semptomların veya yeni semptomların kalıcı olarak kötüleşmesi için yazılı talimatlar verilen sorumlu bir bakıcı tarafından evde yakından izlenebilir.

Orta ila şiddetli travmatik beyin yaralanmaları için genel kural, plato dalgalarının gelişimi gibi ikincil hasarı en aza indirmek için hastayı stabilize etmektir.
Travmatik beyin hasarı sırasındaki plato dalgaları, düşük CBF, kalp debisi ve beyin dokusu oksijenasyonu nedeniyle olabilen 40 mmHg'nin üzerindeki ICP'nin ani artışlarıdır. Bu plato dalgaları, kafa travmalı hastalarda CPP ve oksijenasyon restore edildiğinde kontrol edilebilir.44

Bu, hastayı övolemi veya hafif hipervolemi durumunda tutmak için başlangıçta intravenöz (IV) sıvılarla yapılabilir.45 Hipovoleminin kardiyak debiyi azalttığı gösterildiğinden sıvı resüsitasyonu eski sıvı kısıtlama kuralının yerini almıştır.
Beyin travması nı takiben kardiyak output düştüğünde, sıklıkla serebral perfüzyonda bir azalma olur ve bu da serebral ödem ve ICP'de artışa neden olabilir.36 Bu nedenle, ICP ve beyin ödemi yüksek olan hastalarda sıvı kısıtlaması kontrendikedir. Beyin travması hastası, ajitasyonun önlenmesi için sedasyona ve gerektiğinde ağrı kesiciye de ihtiyaçduyabilir.

Artmış ICP için tercih edilen tedavi şu anda mannitol ve hipertonik salin gibi ozmoterapinin kullanılmasıdır.46 Ancak bu tedavi, elektrolit anormalliklerini, özellikle hipernatremiyi teşvik ettiği gösterildiğinden, özellikle uzun süreler boyunca uzatıldığında sorunludur.47 Ozmoterapi sonrası diğer yan etkiler kalp yetmezliği, kanama diyatezi ve flebit ile ilişkilidir. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda hipertonik salin ile küçük hacimli resüsitasyonun hiçbir faydası gösterilmemiştir.48

Sonuçolarak, yetişkinlerde şiddetli hipernatremi riskleri nedeniyle ICP'yi yönetmek için hipertonik salin veya mannitol kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur ve mannitol ve hipertonik salinin birlikte kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilmiştir.49 hipertonik ajanlar kullanıldığında sıvı dengesi, elektrolit durumu ve serum ozmolaritesi (<320 mmol/L) zorunludur.

Birçok hastane öncesi bakım sistemi, bu hakaretlerin önlenmesinin veya erken düzeltilmesinin hasta sonuçlarını iyileştireceğine inancıyla ileri düzey hastane öncesi bakım sağlayıcılarını kullanır.

Hastane öncesi yönetimin temel amacı, hipoksi ve hipotansiyonu önlemektir, çünkü bu sistemik hakaretler ikincil beyin hasarını indüklemeye eğilimlidir.50 Hastaneye kabul edilmeden önce yaralanma mahallinde eğitimli sağlık görevlileri tarafından hasta durumu kaydedildiğinde, oksijen satürasyonu %90'ın altında bulundu. incelenen tüm vakaların yarısında ve kafa travması hastalarının yaklaşık %25'inde hipotansiyon mevcuttu.51,52

Machine Translated by Google

Travma, beyni bu ikincil saldırılara karşı daha savunmasız hale getirir52 ve hipoksi ve hipotansiyon, kötü sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir.53

Sonuçolarak, oksijenasyonu ve kan basıncını normalleştirebilen bir hastane öncesi sistemin tanıtılması, daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.54,55 Ancak bilgimize göre, hastane öncesi beyin travması yönetiminde doktor ve doktor olmayan ekipleri karşılaştıran sadece bir randomize kontrollü araştırma (RCT) vardır. .55 Bu tek RCT, torba-valf-maske ventilasyonu gerçekleştirebilen, kanama için harici kompresyon uygulayabilen, adjuvan nöromüsküler blokaj olmadan oral olarak entübe edebilen ve kristaloid veya diğer çözümleri uygulamak için IV hatları oluşturabilen eğitimli paramedik personelin değerini destekledi.56

Orta veya şiddetli travmatik beyin hasarını takip eden patolojiyi durduracak ve tersine çevirecek klinik olarak mevcut farmakolojik tedaviler var mı? Tek kelimeyle, no.57

Bu korkunçsonuç, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en iyi ve en kötü hastanelerin orta ila şiddetli travmatik beyin yaralanmaları ile başvuran hastaların benzer morbidite ve mortalite oranlarını bildirdiği gerçeğiyle desteklenmektedir.58 Bu bulgu, bu hasta grubundaki tahmin edilebilir kötü sonucu vurgulamaktadır. hastalar ve bu yaralanma ile ilişkili felaket sekellerini kontrol etmek için etkili bir tedavi veya müdahalenin olmaması.

Lu ve ark.59, son 30 yılda travmatik beyin hasarı yaşayan yetişkinlerde yapılan RKÇ'ler hakkında kapsamlı bir literatür taraması yaptı. RCT'ler, tedavi ve sonuç arasında bir neden-sonuçilişkisinin olup olmadığını belirlemenin titiz yollarından dolayı klinik araştırmaların altın standardıdır.

Lu ve ark.59, travmatik beyin hasarına yönelik müdahalelerle ilgili 55 akut faz denemesinden 40'ının beyin travması hastalarında kullanıldığında hiçbir etki veya yan etki göstermediğini çarpıcı bir şekilde keşfetti. Bu akut faz denemeleri, beyin yaralanmasını takiben 24 saat içinde meydana gelen müdahaleler olarak tanımlandı.59 Beyin travması hastalarının tedavisinde sınırlı etkinliği olan birkaçdeneme, farmakolojik değildi ve erken beslenme tedavisi, bilişsel rehabilitasyon ve fiziksel rehabilitasyonu içeriyordu. Dekompresif kraniyotomi, hiperventilasyon, terapötik hipotermi ve ozmotik farmakoterapi gibi tedaviler ya etkisiz ya da karışık sonuçlara yol açtı.59

Örneğin, dekompresif kraniyotomi, mannitol veya hipertonik salin içeren hiperozmotik tedavi ve hipotermi, bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar bildiren60,61 ve diğerleri olumsuz veya hiçsonuçbildirmeyen çalışmalarla tutarsız etkiler göstermiştir.62-64

Lu'nun magnezyum, insülin veya kortikosteroidler gibi nöronal eksitotoksisiteyi hedefleyen ilaçları ve lipid peroksidasyonunu bloke eden ilaçları inceleyen 32 RCT'den oluşan incelemesi59 ya olumlu bir tedavi etkisi göstermedi ya da ters etkilere yol açtı. 32 klinik RKÇ'den sadece 3'ü akut travmatik beyin hasarı için pozitif tedavi etkileri gösterdi, bunlardan biri metilfenidat, bir dopamin agonisti ve psikostimülan içeriyordu.65

Bununla birlikte, metilfenidat da dahil olmak üzere dopamin agonistleri kullanan 20 travmatik beyin hasarı RKÇ'sinin yakın tarihli bir Cochrane Central Register analizi, bilişsel ve nöropsikolojik işlev önlemleri uygulandığında etkinlik ve güvenlik yönünde bir eğilim göstermedi.66 Bu RKÇ'lerin önemli bir endişesi, ilgili yanlılık riskinin yüksek olmasıydı. esas olarak seçim raporlama yanlılığından ve randomizasyonun etkinliğini belirlemek için bilgi eksikliğinden oluşan her bir araştırmada.66

Machine Translated by Google

ilgili literatür, metilfenidat, amantadin ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerinin, travmatik beyin hasarı nı takiben bilişsel işlevi korumak için akut tedavi rejiminin bir parçası olarak önerilemeyeceği sonucuna varmıştır.66

Lu ve ark.'nın59 beyin travması tedavilerinin gözden geçirilmesinde etkinliği bulunan diğer iki ilaç, kalsiyum kanal antagonisti nimodipin ve progesteron bir, gebelik ve adet döngüsünde rol oynayan bir üreme hormonuydu. Travmatik beyin hasarı nda (TBI) progesteron ve DMSO'nun aktiviteleri "Travmatik Beyin Hasarı için Progesteronla Karşılaştırıldığında DMSO" bölümünde ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Bu bölüm, Aralık 2014'te rapor edilen ve progesteron kullanılarak TBI için tedavi edilen hastalarda hiçbir fayda göstermeyen en son iki klinik çalışmayı içermektedir.

Kalsiyum kanal blokerlerine gelince, Harders ve ark.67 travmatik beyin hasarı na sekonder subaraknoid kanamayı tedavi etmek için 123 hasta üzerinde nimodipinin prospektif, kontrollü, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışması nı bildirdi ve bu tedaviden 6 ay sonra , plasebo ile tedavi edilen bir grupla karşılaştırıldığında, ciddi sakatlık, bitkisel durum veya ölüm açısından önemli ölçüde daha az olumsuz sonuçlar elde edildi.

Yine de, akut travmatik kafa travması için nimodipin de dahil olmak üzere kalsiyum kanal blokerleri kullanan RKÇ'lerin sistematik bir incelemesi, etkileri konusunda önemli bir belirsizlik gösterdi. Künt kafa travması ndan sonra nimodipin kullanımı , bu tedaviyi alan grubun maruz kaldığı advers reaksiyonlarda bir artış ortaya çıkardı ; bu, ilacın bazı hastalar için zararlı olduğunu ima eden bir bulgu.68

Progesteron ile ilgili olarak, 2007-2008'de rapor edilen iki RKÇ, bu ilaçiçin pozitif veriler göstermiştir. İlk denemede, 159 randomize hasta, yaralanmadan sonraki 8 saat içinde progesteron (N = 82) veya bir plasebo (N = 77) almak üzere randomize edildi. Tüm hastalar 3 ve 6 aylık takiplerin ardından değerlendirildi. Her iki zaman noktası nda da progesteron ile tedavi edilen grup için iyileştirilmiş nörolojik sonuçve daha düşük ölüm oranı rapor edilmiştir.69

Progesteron kullanan ikinci deneme, resüsitasyon sonrası GCS 4-12 ile yaralanmadan sonraki 11 saat içinde tedavi edilen 100 yetişkin beyin travmalı hastadan oluşan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir denemeydi. Yaralanmadan 30 gün sonra, yalnızca orta derecede yaralanmış hastalar (GCS 9-12), plasebo grubuna göre daha düşük ölüm oranı ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında olası yarar belirtileri gösterdi. Tedavi grubu plasebo ile karşılaştırıldığında, ölüm oranındaki azalma marjinal olarak anlamlıydı .70 Stein ve ark.71 , progesteron nöro-koruması nın olası mekanizmaları nın, beyin ödemini azaltma ve travmatik kaynaklı beyin ile ilişkili inflamatuar kaskadı nı aşağı regüle etme yeteneğinde yatabileceğini kuramlaştırdı . şişme.

Daha yakın zamanlarda, bir Cochrane Yaralanmaları Grubu'nun Uzman Kayıtları , travmatik beyin hasarı için progesteron veya plasebo ile tedavi edilen 315 kişiyi içeren 3 küçük RCT'yi analiz etti ve progesteronun travmatik beyin hasarı olan hastaları n nörolojik sonuçları nı iyileştirebileceği sonucuna vardı , ancak etkililik kanıtları nı n yetersiz kaldığı konusunda uyardı . 72 Bu Cochrane analizi, progesteron tedavisinin kafa travması için herhangi bir fayda sağlayıp sağlamadığı nı incelemek için çok merkezli RKÇ'lere ihtiyaçolduğunu tavs

TRAVMATİK BEYİN YARALANMALARINDA DMSO

Son 25 yılda travmatik beyin hasarı yla ilişkili hücresel ve moleküler patolojiler hakkında çok şey öğrenilmiş olsa da, etkili tedavi arayışları tarihsel bir hayal kırıklığı olmuştur. Bu başarısızlık bir

Machine Translated by Google

Travmatik beyin hasarı için etkili tedavi, insan yaralanması ile ilgili olabilecek son noktaların seçiminden çok deneysel modelin seçimiyle ilgili olabilir.

Örneğin, küçük hayvanları yaralanma modeli olarak kullanan bir beyin travması tedavisinin etkinliğini ilişkilendirmede iki büyük kusur vardır. İlk kusur, sıçanlar, kediler, tavşanlar, koyunlar, domuzlar ve fareler gibi kafa yaralanması için potansiyel tedavileri test etmek için kullanılan hayvan modellerinin hepsinin, doğal olarak insanlara veya insan olmayan primatlara benzemeyen serebrovasküler kaynaklara sahip olması ve bu farklılık, beyinlerine travma uygulandığında değişken bir tolerans.

İnsan ve insan olmayan primat beyni oldukça organizedir ve küçük memelilerde bulunan serebral damarların kollateralizasyonundan yoksundur, bu nedenle beyin travması na veya iskemiye karşı savunmasızlığı küçük memelilerinkinden çok daha fazladır. İkinci büyük kusur, test edilen tedavinin doğal etkisizliği olabilir. Bu iki deneysel kusur, daha sonra kafa travması na maruz kalan küçük hayvanlar kullanılarak kafa travması alanında atılımlar olarak rapor edilen dramatik terapötik tepkilerin neden insan eşdeğeriyle neredeyse sıfır korelasyona sahip olduğunun gösterildiğini açıklamaya yardımcı olabilir.

Sonuçolarak, bu tedavilerin başarısına ilişkin tahminler küçük ani
İnsanlar için uygun olmayan modeller en iyi ihtimalle belirsizdir ve tahmin edilmesi imkansızdır.

Sorunları karmaşık hale getirmek için, insanlarda travmatik beyin hasarı, hematom ve damar enfarktüsü oluşumu nedeniyle fokal patolojiye veya yaygın ödem, inflamatuar sitokinlerin aktivasyonu, uyarıcı nörotransmitterlerin salınımı ve yaygın aksonal hasarı içeren yaygın yaralanmaya neden olabilir.74 Bazıları ancak Tüm patolojik süreçlerin küçük bir hayvan modelinde oluşturulması kolay değildir, ancak her hayvan türüyle ilişkili değişkenlik ve tolerans nedeniyle bir tedavi uygulandıktan sonra travma sonrası klinik olarak değerlendirilmesi zordur.

Bu açıdan bakıldığında, DMSO 1970'lerin başında travmatik beyin hasarı için ilk kez test edildiğinde belirgin bir avantaja sahipti çünkü insan olmayan primatlar kullanıldı. Bölüm 8'de tartışılan nedenlerle, beyinleri insan beynine çok benzeyen insan olmayan primatları kullanmak, yaralanmanın insan yaralanmasını yakından yansıtacağı anlamına gelir ve tedavi insan olmayan primatta işe yararsa, insanlarda da işe yaraması muhtemeldir.75– 78 İnsan olmayan bir primat kullanımındaki tek uyarı, insandaki travmatik beyin hasarının maymunların deneyimlediği kontrollü laboratuvar yaralanmasından daha karmaşık olmasıdır.

Bu beyin hasarı çalışmalarının sonuçları, DMSO'nun dramatik bir pozitifliğe sahip olduğunu gösterdi. ICP, CPP, oksijenin serebral metabolik hızı, CBF ve sağkalım üzerindeki etkisi.75-78

CPP, beyni perfüze etmek için CBF'yi yönlendiren net basınçgradyanı olarak tanımlanır. Genellikle MAP eksi ICP (MAP - ICP) olarak ölçülür. Yetişkinlerde CPP normalde 70 ila 100 mmHg arasındadır, normal ICP ise 5 ila 15 mmHg arasındadır.79,80

Beyin travması sırasında CPP'nin dar sınırlarda tutulması önemlidir, çünkü çok düşükse hem beyin iskemisine hem de geri dönüşümsüz beyin hasarına katkıda bulunabilir ve çok yüksekse ICP'yi yükseltebilir ve riskini artırabilir. komplikasyonlar veya ölüm.79 İnsanlarda beyin travması sonrası ICP'yi düşürmenin standart bir tekniği, PaCO2'yi normalin alt ucunda, yani 35-40 mmHg'de tutmak için kontrollü hiperventilasyonu indüklemektir.79

Machine Translated by Google

Daha önce maymunlarda 75-78 bildirilen travmatik beyin hasarı için DMSO kullanımına ilişkin temel çalışmalar, kafa travmalı hastalarda IV DMSO kullanan birkaç pilot klinik denemeye yol açtı. Waller ve ark.81 tarafından yapılan erken bir çalışma, beyin travması veya subaraknoid kanamayı takiben yüksek ICP ve GCS skoru 4-6 olan 11 yetişkin hasta üzerinde DMSO'yu test etti. 11 hastanın tümü standart tedaviye yanıt veremedi ve ölmenin eşiğinde olduğu düşünüldü. DMSO, 1 g/kg'da %40 veya %10'luk bir solüsyonda intravenöz olarak hızlı bolus olarak verildi. Bu doz, ICP'yi 20 mmHg'nin altında tutmak için gerektiğinde her 6 saatte bir tekrarlandı.81

Standart tedavinin başarısız olduğu tüm hastalarda DMSO diürezi etkili bir şekilde artırdı ve ICP'yi azalttı. DMSO tedavisi, ölmesi beklenen üçhastanın iyi bir iyileşme ile hayatta kaldığını gösterdi; diğer sekiz hasta, birkaçgün sonra kontrol edilemeyen intrakraniyal hipertansiyonun başlangıçtaki normalleşmesine rağmen öldü.81

Şiddetli beyin travmasından sonra Brown ve ark.77,78 tarafından gösterildiği gibi DMSO'nun CPP'yi 60 mmHg'nin üzerinde tutma yeteneği, ölümcül ICP'leri olan hastalarda Waller's ve ark.81 sonuçlarında görülen yararı açıklayabilir. Bu sonuç yüksek ICP varlığında CPP'nin çok düşmesini önlemenin önemini gösteren bir ön çalışmadan destek almaktadır.77

Waller ve ark.81 tarafından yapılan çalışmadan elde edilen bulgular, CPP'yi 60 mmHg'nin üzerinde tutmak için agresif yönetimin aşırı yüksek ICP'nin varlığına rağmen iyi nörolojik sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir. Böyle bir süreç ölme riski altındaki hasarsız ancak işlevsiz penumbral beyin hücrelerinin kurtarılabileceği düşük perfüzyon beyin bölgelerini sağlamak için CBF'yi artıracak olan serebro vasküler direnci düşürerek çalışabilir.

Marshall ve ark.82 tarafından yapılan bir çalışma , Waller ve ark.81'den birkaçyıl sonra rapor edilmiştir. inatçı, ciddi kafa travması için DMSO kullanan klinik deney. Barbitürat ve diğer standart tedavilere dirençli altı hastaya 1 g/kg'lık bir dozda %10 DMSO intravenöz olarak verildi.82 Elektrolit bozuklukları ve artan pulmoner kama basıncının yanıttığı aşırı sıvı yüklenmesi ile ilgili zorluklar nedeniyle, DMSO ICP'ye karşı titre edildi ve yeniden uygulandı. %20'lik bir çözüm. DMSO'nun, biri hariçtüm hastalarda ortalama 6 saat içinde ICP'yi hızla 20 mmHg'nin altına düşürdüğü, üçhastanın 3-4 saat sonra ve geri kalanların 12-18 saat sonra yanıt verdiği gözlendi. Bu rapordan, ICP artık kontrol edilemediğinde altı hastadan kaçının öldüğü açık değildi, ancak kötü sağ kalımın sonuçlandığı varsayılmalıdır.82 Hem %10 hem de %20 DMSO hacimlerinde, tüm hastalarda hipernatremiyi içeren elektrolit bozuklukları gelişti. tedavi edilen hastalar.

Bu araştırmacılar, DMSO'nun, standart tedavinin başarısız olduğu durumlarda kontrolsüz ICP'yi düşürmede hızlı ve etkili bir ajan olduğunu , ancak polivinil klorürden yapılmayan özel plastik IV torbaları ve IV tüplerini kullanmaları gerektiğinden DMSO'yu kullanmaktan da vazgeçtiklerini bildirdiler.82 polivinil klorür tüpleri ve IV torbaları nın kullanılmaması nın nedeni, DMSO'nun bu plastikle temas ettiğinde bu plastiği süzdüğünün bilinmesidir.76 Ancak, cam dağıtımlı IV şişeleri ve teflon IV tüpleri veya teflon kateterler kullanılarak bu sorun kolayca aşılabilir. 83 Marshall ve ark.82'de karşılaşılan elektrolit sorunları

Çalışma muhtemelen 1 g/kg konsantrasyonda %10 ve %20 solüsyonlarda verilen yüksek IV hacimlerinden kaynaklanmıştır.

Machine Translated by Google

Gumerlock ve Neuwelt83 tarafından Marshall ve ark.82 tarafından yapılan klinik çalışmadan kısa bir süre sonra yapılan kısa bir iletişim , artan ICP için IV DMSO ile tedavi edilen beş kapalı kafa travmalı hastayı içeriyordu. İlk bolus olarak 100 mg/kg'da %20 DMSO solüsyonu verildi, ardından ICP düşürüldükçe azaltılarak 100 mg/kg'lık tekrarlanan saatlik infüzyonlar verildi. Bu rejim kullanılarak DMSO bolusu ve ICP normal seviyelere düşürüldükten sonra hızlı bir yanıt gözlemlendi.83 DMSO ile yapılan bu tedavilerin ardından iki sonuç oluştu. İlk sonuç IV DMSO verilen iki çocuğu içeriyordu. İlki, GCS skoru 7 (şiddetli) ve ICP'si 30 mmHg olan 1(1/2) yaşında bir kız çocuğuydu. Bu hasta mannitol tedavisine yanıtsız kaldıktan sonra 84 saat DMSO aldı ve hastaneden taburcu edildiğinde 3 haftalık bir süre içinde yavaş yavaş iyileşti. Tedavi sırasında elektrolitleri, serum sodyum değerleri de dahil olmak üzere normal kaldı .83

İkinci hasta, GCS'si 5 (şiddetli) ve ICP'si 25 mmHg olan 7 yaşında bir çocuktu.83 Yukarıda bahsedilen aynı rejim kullanılarak, 36 saat boyunca DMSO verildi ve bu süre boyunca ICP kontrol edildi. Hasta 8 hafta sonra iyileşti ve hastaneden taburcu edildi. Serum elektrolitleri, sodyum değerleri de dahil olmak üzere tedavi sırasında normal kalmıştır. Kalan üçhasta, GCS skorları 3-5 (şiddetli) ile başvuran 17 ila 52 yaşları arasında değişen yetişkinlerdi.83 Bu üçhastanın ikisinde ICP 50 mmHg'nin üzerindeydi. Her üçhasta da başlangıçta daha önce kullanılan DMSO rejimine yanıt vermiş olsa da, ICP kontrolden kaçtı ve üçü de öldü. Bu DMSO yanıt vermeyenlerdeki sodyum değerleri 159 ila 172 mmol/L arasındaydı .83

Bu denemedeki hasta sayısı az olmasına rağmen, yaş ve ICP değerlerinin DMSO'ya verilen yanıtta ve nihai sonuçta ve yükselmiş serum sodyum konsantrasyonlarında rol oynamış olabileceği belirtmek ilginçtir. Gumerlock ve Neuwelt83 çalışmasında üçyetişkin hastada görülen çok yüksek ICP ve DMSO'nun uygulanması için geçen süre, yaralanmanın geri döndürülemezliği ve DMSO'nun kaydedilen nihai sonucu etkileyememesini belirlemiş olabilir.

TRAVMATİK BEYİN YARALANMASI İÇİN OPTİMAL DMSO DOZU

Marshall ve ark.82 ve Gumerlock ve Neuwelt tarafından insan kafa yaralanmasında DMSO kullanılarak yayınlanan bulgular ve de la Torre ve ark.75,76 tarafından deneysel bulgular ve Brown ve ark.77,78 al yanaklı maymunları kullanan ve diğerleri tarafından çeşitli beyin hasarlarına maruz kalan daha küçük memelileri kullanan84-86 , travmatik beyin hasarından sonra verilecek optimal IV DMSO dozunun, başlangıçkonsantrasyonunda %28 solüsyon olması gerektiğini belirtmişlerdir. 1–1.5 g/kg.

Yukarıda belirtilen DMSO hacmi ve konsantrasyonu, artan ICP'ye daha güvenli ve daha etkili bir yanıt sağlarken sıvı yüklenmesini, elektrolit bozuklukları nı ve önemli hemolizi önlemek için teorileştirildi. DMSO sıvı iletim süresi de en uygun şekilde, de la Torre ve ark.76 tarafından orijinal olarak önerildiği gibi hızlı bolus ve hızlı damlama arasında değişir.

DMSO için önerilen doz programı , Türk araştırmacılar tarafından yapılan bir ön çalışmada kabul edilmiştir. Karaça ve ark.87 tarafından ciddi kapalı kafa travmalı 10 hastaya birinci basamak tedavi olarak IV DMSO %28 solüsyon kullanılarak uygulandı .

Machine Translated by Google

1.12 g/kg konsantrasyonda hızlı damlama olarak verilir. Başvuru sırasında kaydedilen ortalama ICP 73 mmHg idi ve 40 ila 127 mmHg arasındaydı.

ICP <20 mmHg'ye ulaştığında ve olduğunda DMSO dozu yarı yarıya azaltıldı. DMSO, 10 gün boyunca veya ICP'nin stabilizasyonu veya tam iyileşme gözlemlenene kadar sürdürüldü. Bu araştırmacılar, 6 günlük bir tedaviden sonra üçhastadışında hepsinde ICP'de çarpıcı bir düşüş bildirdiler. 3 ay boyunca takip edilen kalan yedi hastada nörolojik iyileşme ve sağkalım gözlendi.87 Bu serideki iki hasta öldü ve bir hastada kötü nörolojik sonuçalındı.

Modifiye DMSO dozu ve ciddi kafa travmalı hastalara başvurudan kısa bir süre sonra uygulanması, DMSO'yu ikinci basamak tedavi olarak kullanan önceki çalışmalardan önemli ölçüde farklıydı. Şiddetli kapalı kafa travması için birincil tedavi olarak IV DMSO kullanan bu bulgular , standart tedavi kullanılarak tarihsel olarak %60-70 mortaliteye sahip olan kalıcı sakatlık, %75 sağkalım oranı ve %25 mortalitede azalma nedeniyle dramatik olarak tanımlanabilir.

Karaça ve ark.87 tarafından şiddetli kafa travması için DMSO kullanılarak bildirilen cesaret verici bulguların ardından, Kulah ve ark.88 tarafından hızla ikinci bir çalışma yapılmıştır. aynı Türk hastanesi ve beyin cerrahisi biriminde çalışmaktadır. Bu grup, ICP'leri 25 mmHg'yi aşan ve GCS'si 3 ile 6 arasında olan 10 hastaya bolus olarak IV DMSO (%5 dekstroz ile karıştırılmış %28'lik solüsyondan 50 mL) verdi. DMSO uygulamasının başlamasından sonra hastaların çoğunda 10 dakika. Genellikle mannitol tedavisi ile ortaya çıktığı için herhangi bir geri tepme etkisi kaydedilmemiştir.88

CPP'deki artışın, tüm vakalarda ICP'deki düşüşe paralel olduğu gözlendi.88 DMSO tedavilerinden sonra ciddi advers olaylar görülmedi.88 Kan basıncı, kalp debisi ve santral venöz basıncıve elektrolitler DMSO infüzyonlarından etkilenmedi. Kafa travmalı hastalarda CBF ölçüldüğünde, DMSO uygulamasını takiben ortalama %20'lik bir artış gözlendi.88 Her DMSO uygulamasının başlangıcından kısa bir süre sonra çoğu hastada canlı diürez kaydedildi.88 DMSO kullanıldığında ölüm oranı %30, ve altı hasta 3 aylık bir takipten sonra iyiden mükemmele nörolojik sonuçlarla hayatta kaldı.88

Klasik olarak, beyinde ciddi künt travması olan hastalarda yoğun bakım ünitesinde başvuru sırasında 3-6 GCS skoru, uğursuz bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Bu hastalarda bildirilen mortalite oranı %45 ila %100 arasında değişmektedir.89 Bir yıl boyunca takip edildiğinde GCS'si 3-6 olan hastaların %90'ında kötü bir nörolojik sonuçgözlenmektedir.90

Bu nedenle, Karaça ve ark.87 ve Kulah ve ark.88 tarafından yönetilen ekipler tarafından bildirilen IV DMSO verilen ciddi künt travmalı hastaların %60'ında iyi fonksiyonel iyileşme ile %70'lik bir sağkalım oranı oldukça önemli bir gelişme olarak kabul edilmelidir. Travmatik beyin hasarının tedavisinde standart tedavinin üzerinde.
Bu bulgulardan, Waller ve ark.81 tarafından bildirilen karışık sonuçların ortaya çıktığı açıktır. Marshall ve ark.82 ve Gumerlock ve Neuwelt83 , ciddi kafa yaralanması için DMSO kullanan Karaça ve ark.87 ve Kulah ve ark.88 tarafından benzer ciddi kafa yaralanmaları için de DMSO kullanan ancak çok daha iyi sonuçlar ve yanıtlar bildirenlerden farklıydı. tedaviye. Bu önemli farklılıkların daha yakından incelenmesi gerekmektedir.

Machine Translated by Google

DMSO DOZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI, SÜRESİ TEDAVİ VE BİRİNCİ VEYA İKİNCİ AŞAMA OLARAK KULLANIM TRAVMATİK BEYİN YARALANMASI TEDAVİSİ

Waller ve ark.81 Marshall ve ark.82 Gumerlock ve Neuwelt83 Karaca ve ark.87 ve Kulah ve ark.88 tarafından bildirilen ciddi kafa travması çalışmalarının bulgularının analizi Daha önce tartışıldığı gibi DMSO tedavisi ile ilgili olarak, birkaçtemel faktör, karışık sonuçları kısmen açıklayabilir.

Birincisi, beyin cerrahisinde orta ila şiddetli travmatik beyin hasarı olan bir hasta yüksek ICP'yi düşürmek için ne kadar erken başarılı bir şekilde tedavi edilirse, iyi bir yanıt ve olumlu bir sonuçşansı o kadar iyi olur. Bu kural, ikincil hasarın beyin travmasından sonra hızla ortaya çıkabileceği patofizyolojik olaylara dayanır.

İkincil hasar, dört H sendromu şeklinde ortaya çıkar: hipotansiyon, hipoperfüzyon, hipoksi ve hiperkarbi. Bu sistemik değişiklikler, inflamatuar sitokinlerin salınımını, eksitotoksik amino asitlerin iyonik akışlarının indüksiyonunu, oksidatif stresi ve enerji metabolik yetmezliğini içeren hücresel-moleküler seviyelerde lokal serebral ortamı değiştirir.

Sonuçolarak, beyin travmasından sonra hızla yükselen lokal ve sistemik sekonder sekelleri hedefleyebilen etkili tedavi, bir dereceye kadar yıkıcı hasara ve beyin hücresi ölümüne karşı koruma sağlayabilir ve böylece beyin travması hastasının iyileşmesine yardımcı olabilir.

Waller ve diğerleri,81 Marshall ve diğerleri,82 ve Gumerlock ve Neuwelt83 ön çalışmalarında, DMSO uygulanmadan önce ICP'yi kontrol edemeyen standart tedavinin uygulanması için çok değerli zaman harcanmıştır. Karaca ve ark.87 ve Kulah ve ark.88'de çalışmalarda, DMSO, hastaneye vardıklarında ciddi kafa travması hastalarına birinci basamak tedavi olarak verildi. Bu, DMSO kullanılarak şiddetli kafa travmasının tedavisinde önceki çalışmalardan kritik bir farktı.

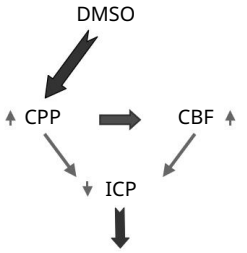
8 ila 24 saat arasında değişen bu zaman farkı, Waller ve diğerleri,81 Marshall ve diğerleri,82 ve Gumerlock ve Neuwelt83 çalışmalarında bildirilen karışık sonuç sonuçlarını ve Karaca ve diğerleri tarafından bildirilen daha olumlu sonuçları makul bir şekilde açıklamaktadır. .87 ve Kulah ve ark.88 tarafından travmadan sonraki 6 saat içinde birincil ajan olarak DMSO verildiğinde. Bu denemelerin karşılaştırılmasındaki diğer önemli fark, DMSO konsantrasyonu ve dozlama zaman aralığıdır.

Marshall ve ark.82 çalışmasında uygulanan %10-20 DMSO solüsyonu aşırı sıvı yüklenmesi ve yetersiz DMSO konsantrasyonu nedeniyle etkili olmayabilirken, Karaca ve Kulah çalışmalarında verilen %28 DMSO solüsyonu sıvı yüklenmesini engellemiştir. ve önemli hemoliz ve elektrolit bozuklukları önledi.

ICP'nin mutlak kontrolü sağlanana kadar devam eden IV DMSO uygulaması, Karaca-Kulah çalışmalarında bildirilen daha iyi sağkalım oranı ve gelişmiş nörolojik sonucun elde edilmesinde önemli bir faktör olabilir.87,88

Her iki araştırmacı da, gerekirse 2-7 günlük tedavi için uzatılan sürekli veya aralıklı DMSO uygulamasının genel olarak artan ICP'nin başvuruda görülen orijinal seviyelere geri dönmesini engellediğini bildirdi.87,88

Machine Translated by Google



ŞEKİL 9.3 DMSO'nun ana terapötik etkisi, ciddi travmatik beyin hasarını (TBI) takiben ICP'yi ( ) düşürmeyi amaçlar. Bu eylem CPP ( ) ve CBF'yi ( ) artırır.
Artan CPP-CBF, yetersiz serebral oksijenasyon, serebrovasküler disotoregülasyon, nörometabolik bozukluk, inflamatuar yanıtlar ve eksitotoksik hücre ölümünü içeren ikincil hasarı önleyebilir veya azaltabilir. (Werner, C. ve Engelhadt, K., Br. J. Anaesth., 99, 4, 2007'den.)

Bu iki ön çalışmadan elde edilen veriler, CPP'nin DMSO tarafından CBF'yi artırmak için erken, agresif yönetiminin, aşırı yüksek ICP'lere rağmen daha iyi nörolojik sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir91 (Şekil 9.3).

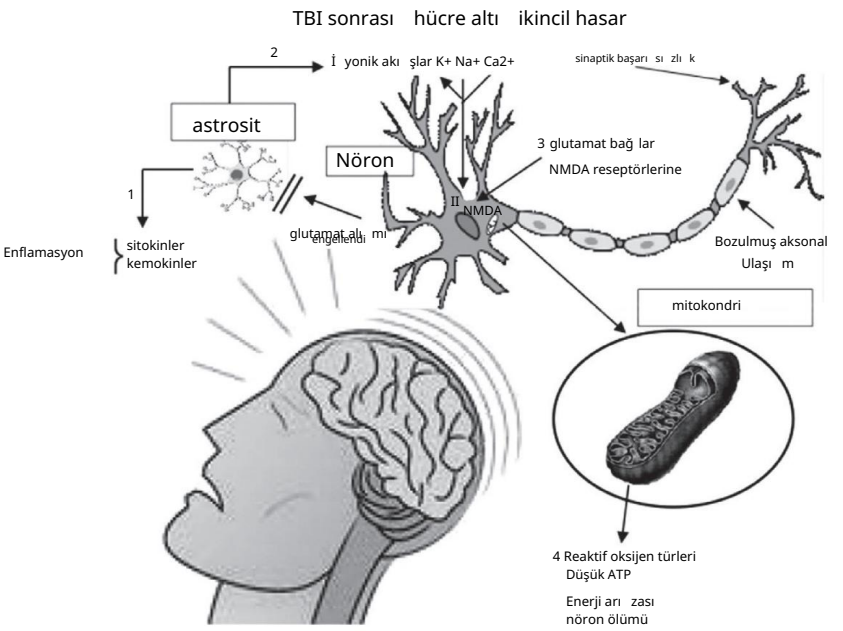
Travmatik beyin hasarını takiben ICP'yi kontrol etmede DMSO'nun etkinliğini açıklayabilecek iki önemli hemodinamik değişiklik vardır: (1) CBF'yi önemli ölçüde artırma yeteneği ve (2) CPP'yi iyileştirme yeteneği. Beyin hasarları nı takiben hem CBF hem de CPP değerleri düşer.36 Agresif CPP tedavisi, görünüşte ölümcül ICP seviyeleri mevcut olsa bile uygulanmalı ve sürdürülmelidir. Bu nedenle, DMSO tarafından CPP ve CBF'deki artışı ICP'nin azalmasıyla ilişkilendirmek makul görünmektedir.

Agresif CPP tedavisi, ölümcül ICP seviyeleri mevcut olsa bile uygulanmalı ve sürdürülmelidir. DMSO tarafından CPP ve CBF'deki artışı ICP'nin azalmasıyla ilişkilendirmek mantıklı görünüyor. Bunun nedeni, travmatik beyin hasarının CBF'de dinamik değişikliklere neden olduğu yaygın olarak bilinmesi ve ikincil beyin hasarlarının CPP'yi azalttığının bildirilmiş olmasıdır.36

Orta veya şiddetli kafa travması olan hastalarda, CPP'nin hastaların fonksiyonel sonuçlarıyla da korele olduğu gösterilmiştir. Bu eylem görünüşte daha iyi doku oksijenasyonuna, beyin otoregülasyonunun daha iyi kontrolüne, glutamat eksitotoksisitesinin azalmasına ve bozulmuş nörometabolizma ve inflamatuar yanıtların stabilizasyonuna yol açabilir.17 Bu patolojik süreçler, DMSO'ya göre Şekil 9.4'te şematize edilmiştir ve bunun nasıl olduğuna dair genel bir şema DMSO, kafa travması nı takiben sonucu etkileyebilir, Şekil 9.3'te özetlenmiştir.

Travmatik beyin hasarında DMSO tedavisi hakkında bilinmesi gereken en önemli detay, görünüşte faydalı olan bu ilacın mucizevi bir lazaroid, yani ölü nöronları uyandırabilen hayali bir ajan gibi davranmamasıdır. Bu, araştırmacıların sıklıkla, bir ilacın beyin travmasının semptomlarını ve patofizyolojik sonuçlarını tersine çeviremeyeceğini varsaydığı gerçekçi olmayan bir beklentidir.

Machine Translated by Google



ŞEKİ L 9.4 (Renkli eke bakı n.) Diyagram, birincil travmatik beyin hasarı nı (TBI) takiben ikincil hasarla ilişkili ana hücre altı olayları gösterir. Astrositler, künt kafa yaralanması na tepki olarak reaktif dönüşüme uğ rar ve sitotoksik sitokinleri ve kemokinleri serbest bı rakı r. Reaktif astrositler glutamatı alamazlar.
Glutamat, sı rayla, nöronlarda NMDA kanal reseptörlerini bağ ladı ğ ı ve aşı ğ ı yaralanma bölgesinde hücre dı şı boşlukta birikir. Glutamatı n bu etkisi , nöronları n depolarizasyonu ile sonuçlanan bir kalsiyum (Ca2+) ve sodyum (Na+) iyonları akı şı ve bir potasyum (K+) iyonları akı şı yaratı r. Bu iyonik dishomeostaz, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, azaltı lmı ş ATP sentezini, enerji yetmezliğ ini ve hücre ölümünü destekleyen sitoplazmik mitokondriye zarar verir. Çalı şmalar, DMSO'nun yaralı dokuda sitokin ve kemokin oluşumunu antagonize edebildiğ ini göstermiştir (1), Na+ blok
ve nöronal depolarizasyondan sonra hücrelere Ca2+ girişi (2), NMDA iyon akı mları nı baskı layarak eksitotoksik nöron ölümünün glutamat indüklenmesini önler (3) ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bu oksitleyici radikallerin neden olduğ u hasarı temizler.
Ayrı ntı lar iç n metne bakı n.

Tedavili veya tedavisiz ciddi bir travmatik beyin hasarı ndan sonra işlev yeniden kazanı lı rsa, yaralanma bölgesinin periferinde hayatta kalan beyin hücrelerinin ya bir dı ş müdahale ya da bilinmeyen içfaktörler yoluyla yeterince iyileştiğ i anlamı na gelir. Ayrı ca müdahale durumunda beyin hücre hasarı nı n yaralanma çekirdeğ ini çevreleyen penumbral bölgenin ötesine yayı lması önlenmiş demektir.

Penumbral nöronları n, yani hasarı n merkezi çekirdeğ ini çevreleyen, hasar görmemiş ancak işlevsiz kalan sinir hücrelerinin iyileşmesini aç klamak iç n şu anda çok az bilgi mevcuttur. Söylemeye gerek yok, beyin hücreleri nöral doku hasarı ndan sonra nadiren kendiliğ inden iyileşir ve tanı m gereğ i apoptoz veya nekroz ile ani veya uzun süreli ölüm riski altı ndadı rlar.

Machine Translated by Google

Astrositler, nöral iyileşmeyi engelleyebilecek reaktif gliosis olarak bilinen bir süreçte fiziksel beyin hasarına tepki olarak reaktif dönüşüme uğrarlar. Astrositler, diğer beyin hücreleri gibi, travmatik beyin hasarı ve iskemi tarafından üretilen reaktif oksijen türlerine karşı savunmasızdır.92

Bozulmamış beyin çalışmaları 93 , beyin travması na bağlı enerji yetersizliği sırasında beyinde meydana gelen hücre dışı glutamat artışının, astrositlerin, daha sonra yaralanma bölgesinde aşırı bir şekilde biriken ve N-metil-d'ye bağlanan hücre dışı glutamatı almaması na bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Kalsiyum ve sodyum iyonlarının akışının ve potasyum iyonlarının akışının nöronların depolarizasyonuna neden olduğu nöronlardaki aspartat (NMDA) reseptörleri.94 Bu iyonik dengesizlik, sitotoksik reaktif oksijen türlerine, reaktif nitrojen türlerine, mitokondriye yol açan nöronal mitokondriye zarar verir. ATP kaybı , enerji yetersizliği ve nöron ölümü (Şekil 9.4).

Bulgular, travmatik beyin hasarında DMSO uygulamasının, aktivitelerini engellemek veya tersine çevirmek için bu patofizyolojik süreçlerin birçoğunu hedef aldığını gösteriyor (Şekil 9.4).

Örneğin, normal beyin metabolizmasında, en bol uyarıcı nörotransmitter olan glutamat, astrositler tarafından alınır, bu onu glutamine dönüştürür ve onu bir enerji kaynağı olarak glutamata geri dönüştürüldüğü nöronlara iletir.
Tüm glutamat reseptörleri, NMDA membran reseptörlerine glutamat bağlanması na yanıt olarak sodyum (Na+) ve kalsiyum (Ca2+) iyonlarının akışına ve potasyum (K+) iyonlarının akışına izin veren katyon kanalları dır.95 Travmatik beyin hasarında, astrositler bunu yapamazlar. beyin hücrelerinin dışında birikebilen glutamatı alır.

Bu eksitotoksik süreç, nöronal membran üzerinde bulunan NMDA reseptör kanalları aracılığıyla K+ iyonlarının çıkması na ve Na+ ve Ca2+ iyonlarının sinir hücrelerine girmesine neden olur; bu, nöronal depolarizasyona, hasara ve nihai nöronal hücre ölümüne yol açan patolojik bir süreçtir (Şekil 9.4). İyonik dishomeostaz, mitokondriyal ATP sentezini ayıracak, oksidatif stresi, reaktif oksijen türlerini ve nöronal hücre ölümünü indükleyecektir.96,97

Nöronal hücre ölümünün mekanizması , aşırı yüksek hücre içi Ca2+ 'dan mitokondriye verilen hasarı içerirken, reaktif oksijen türlerinin üretimi düşük ATP enerji yakıtına ve nihai enerji başarısızlığına yol açacaktır (Şekil 9.4). Enerji yetersizliği aksonal taşıma mekanizmaları nı bozacak ve nörotransmisyonu engelleyecektir. Eksitotoksik iskemik kaskad ayrıca hasarlı astrositlerden inflamatuar sitokin ve kemokin salgıları yaratacaktır.97 Beyindeki glutamat metabolizmasının hassas dengesi, çok fazla veya çok az glutamatın zararlı olabileceğini ima eder. Glutamat düzeyleri çok düşükse bilişsel ve davranışsal sorunlar gelişebilir, ancak glutamat düzeyleri çok yüksekse sinir hücrelerinin aşırı uyarılması hücre ölümüne yol açabilir.

Travmatik beyin hasarı ile ilişkili hücre altı olayların düzenlenmesi bu nedenle beyin travması nı takiben ortaya çıkacak patofizyolojik kaskad ve nörolojik işlev bozukluğunu kontrol etmek için hayati öneme sahiptir.

DMSO'nun doku yaralanması nı takiben hücrelere Na+ ve Ca2+ iyonlarının girişini engelleyebildiği 98,99 ve nöronal depolarizasyondan sonra Na+ kanalı aktivasyonunu engelleyebildiğine dair raporlar vardır.99,100 DMSO gibi yaralı hücrelere anormal sodyum girişini önleyen ilaçlar Na+ ve Ca2+ 'ya karşı etkili koruma sağlar. aşırı yükleme. Bununla birlikte, DMSO'nun travmatize beyin dokusunda iyonik dis homeostazını normalleştirmede bu etkiyi uygulayıp uygulayamayacağı belirsizliğini koruyor. DMSO'nun Na+ üzerine uyguladığı mekanizma ve Ca2+ kanalları nın memeli travmatik modellerinde daha fazla araştırılması gerekir.

Machine Translated by Google

beyin hasarı, çünkü bu tür çalışmaların sonuçları, nörotravma tedavisinde son derece yararlı ve nispeten güvenli ajanlar üretebilir.

DMSO tarafından gösterilen bir diğer kritik öneme sahip eylem, NMDA iyon akımlarının baskılanmasıyla eksitotoksik nöron ölümünün glutamat indüksiyonunun önlenmesidir101 (Şekil 9.4). DMSO'nun NMDA ile indüklenen katyon akımlarını ve takıldıktan sonraki dakikalar içinde kaplanmış hipokampal nöronlara aşırı Ca2+ akışını bastırdığı, beyin hücrelerini eksitotoksik ölümden koruduğu gözlemlendi.101 DMSO'nun kültürlenmiş nöronlar üzerindeki bu eylemi, gen ekspresyonunda veya protein çevirisi. Bunun yerine DMSO'nun glutamat reseptör kanalları na ve uyarıcı aktarıma aracılık eden nöronal membran reseptörleri üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu öne sürdü.101

DMSO tarafından NMDA iyonik akımlarındaki azalma, glutamat reseptör aktivitesini modüle edebilen DMSO'nun antioksidan etkisinden de etkilenebilir.

Travmatik beyin hasarının önemli bir aşaması, künt kafa yaralanmalarında görülen inflamatuar reaksiyondur. Beyin travmasına karşı en yüksek inflamatuar yanıt birkaçgün sonra gelişebilse de, sitokinler ve kemokinler (Şekil 9.4) yaralanmadan sonraki saatler içinde astrositlerden, mikroglialardan ve polimorfonükleer hücrelerden salınır, bu süreçkan-beyin bariyerinin açılmasına ve hücre ölümünün komplement aracılığı aktivasyonu.102,103

Beyin hasarından sonra hücre dışı alanda sitokin salınımının ve birikiminin önlenmesi veya kontrolü, özellikle IL-1 ailesi, IL-6 ve TNF-α gibi birkaçönemli proinflamatuar interlökinlerin sitotoksik konsantrasyonları, kafada hayat kurtarıcı olabilir. patojenik etkilerini azaltmak için özel tedavi uygulanabilirse yaralanma.104

Bu bağlamda, DMSO'nun inflamatuar sitokinler üzerindeki etkileri bildirilmiştir. in vitro olarak çeşitli inflamatuar sitokinlere maruz kalan bağırsak hücrelerinde . 105 %0.5'teki DMSO'nun, IL-1α, IL-1β ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuar proteinlerin mRNA seviyelerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir . beyin iskemisi ve felçdahil olmak üzere yaralanma.106 Bu interleu akrabaları, nötralize edildiklerinde iskemik travma şiddetinde sürekli bir azalma ile sonuçlanabilen terapötik bir hedef haline geldi.107

IL-6, bağışıklık sisteminin birçok istenmeyen etkisinde önemli bir rol oynar ve aksonal yaralanma bölgelerinde ekspresyonun hızla arttığı bulunmuştur.108,109

Sitokin üretimini baskılamaya ek olarak, DMSO'nun kemirgen bağırsak hücrelerinde bir makrofaj kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) sekresyonları nı doza bağlı bir şekilde azalttığı rapor edilmiştir.105 MCP-1, makrofaj göçünde rol oynayan önemli bir kemokindir ve tümör büyümesi ve metastazında önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Kemokinler, bağışıklık hücrelerinin ticaretini iltihaplanma bölgelerine yönlendiren ve IL-1 ailesi gibi inflamatuar sitokinlerin üretimini ve salgılanmasını aktive eden küçük proteinlerdir.110 bir inflamatuar reaksiyon.110

DMSO'nun bağırsak hücrelerinde inflamatuar sitokinleri ve kemokinleri baskılamadaki etkilerinin, nörotravmayı takiben beyinde bu küçük proteinlerin oluşumu ve birikmesi için de geçerli olup olmadığı görülecektir.

Machine Translated by Google

Travmatik beyin hasarı dinamik, patolojik bir süreçle sonuçlanabilir.
agresif bir şekilde tedavi edilmezse hızla gelişir.

Bu nedenle, travmatik beyin hasarıyla ilgili toplu bulgulardan, ikincil hasar ortaya çıktığında ve kontrolsüz kaldığında, geniş nöronal hücre popülasyonlarının öleceği ve herhangi bir başarılı tedavinin en iyi çabalarına rağmen prognozun kötü olacağı açıkça görülmektedir.

Bu nedenlerle, azalan geri dönüş olasılığını artırmak için hemen dikkat gerektiren bir kalp krizi veya felçgibi, orta-şiddetli kafa yaralanmalarını acil bir durum olarak tedavi etmek için yeni prosedürlerin uygulanması mantıklı ve uygun görünmektedir.
Hastane öncesi tedavinin, bir kaza mahallinde hava yolları tehlikeye girebilecek kafa travmalı hastaları entübe etmek için eğitilmiş kalifiye ambulans sağlık görevlileri tarafından başlatılabileceğine sürülmüştür.55

Ancak hasta bilincini yitirmediği sürece entübasyon nöromüsküler bloke edici ajanlar veya anestezik ilaçlar gerektirebilir, bu da eğitimli ambulans personeli için bile engel teşkil edebilir. Bu ikilem, çözülmesi için daha fazla çalışma gerektiren bir sorundur, çünkü kafa travmalı hastaya hızlı ve uygun hastane öncesi tedavi uygulanabilirse, Karaca ve ark.87 ve Kulah ve ark.88 çalışmaları nın ima ettiği gibi, kötü nörolojik hastalıkların önlenmesinde büyük başarı sağlanır. beyin travması sonrası görünüm ve ölüm, şu anda bu beyin hasarıyla ilişkilendirilen korkunçistatistiklerin yerini alabilir.

Bu nedenle, hastane öncesi nörotravma bakımı, kafa travmalı hastaların çoğunda görülen 4H sendromu, hipotansiyon, hipoksi, hipoperfüzyon ve hiperkarbiyi ele alabilir ve künt travmadan sonra ortaya çıkan olumsuz koşullara karşı kaza mahallinde önceden planlanmış bir terapötik yaklaşım sağlayabilir. beyin.

İntrakraniyal Anevrizma Kanaması nda DMSO

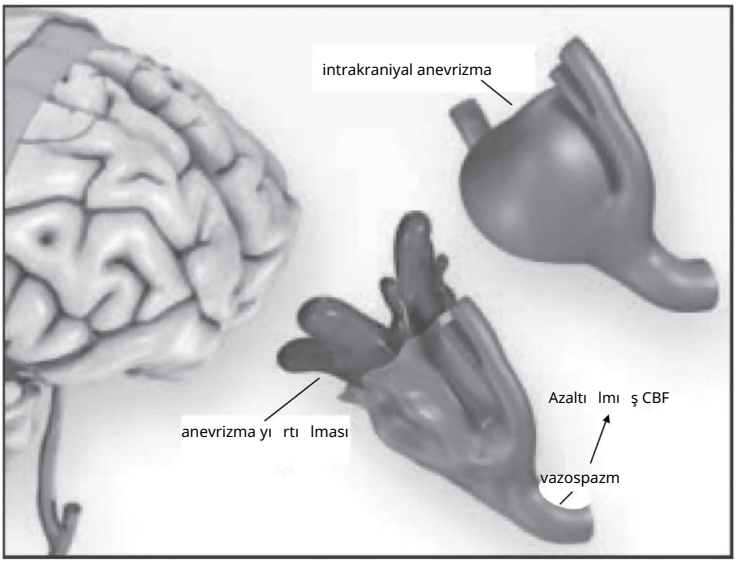
İntrakraniyal anevrizmalar, beyne kan sağlayan bir arterin duvarındaki zayıf bir alan nedeniyle kanın genişleyen bir balon gibi toplandığı şişkin lezyonlardır.
Anevrizmalar herhangi bir zayıflamış arterde oluşabilse de, beyin anevrizmaları genellikle büyük serebral arterlerin dal noktalarında ortaya çıkar.

Bir anevrizma yırtıldığında, subaraknoid kanama, kanın beyni sıkıştırdığı subaraknoid boşluğa birikmesiyle sonuçlanır. Kanamanın miktarına bağlı olarak, ortaya çıkan kafa içi kanama ani, şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, boyun tutulması, LOC ve hemipleji dahil inme belirtilerine neden olabilir.111 Kafa içi anevrizma rüptürü yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. hemen tedavi edilmezse.112 Kanayan bir anevrizmanın farmakolojik olmayan tedavisi, anevrizmanın boynunun kesilmesini veya kanamayı durduran bir kan pıhtısı oluşturmak için anevrizmaların içine bir bobin yerleştirilmesini içerir.

Farmakolojik tedaviler sadece semptomları yönetmek için verilir ve spastik, daralmış kan damarlarının neden olduğu vasküler direnci azaltabilen ve bu damarlardan daha iyi kan akışını sağlayabilen vazopressörler ve kalsiyum kanal blokerlerini içerir. Bir intrakraniyal anevrizma kanadığında, tedavi uygulanmadığı takdirde tekrar kanama olasılığı çok yüksektir.

Vazospazm, beyne giden kan akışının azalması ve hemipleji, ilk subaraknoid kanamadan sağ kurtulan hastalarda morbiditenin önde gelen nedenleri olmaya devam etmektedir (Şekil 9.5).

Machine Translated by Google



ŞEKİL 9.5 (Renk ekine bakın.) Kafa içi anevrizmanın tipine, boyutuna ve yerine bağlı olarak rüptürü, hemipleji, afazi, bölgesel vazospazm ve beyin şişmesi gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açan subaraknoid kanamaya neden olabilir. İnsanlarda rüptüre anevrizmaların IV DMSO ile tedavisinin ilerleyici hemiplejiyi, vazospazmı ve düşük CBF'yi tersine çevirdiğini ve hemisferik motor defisitleri iyileştirdiğini bildirilmektedir. (Mullan, S. ve ark.'ndan, postoperatif hemiplejinin yönetiminde Dimetil sülfoksit, içinde: Wikins, RH, ed., Arterial Spasm, William & Wilkins, Baltimore, MD, 1980, s. 646-653.)

Mullan ve ark.113 , intrakraniyal anevrizmaların cerrahi onarımını takiben kısmi veya tam hemiplejisi olan dokuz hasta vakası bildirmiştir. Anevrizmal kanamaya sekonder postoperatif hemiplejiyi yönetmek için DMSO kullanma gerekçesi, bu ilacın travmatik beyin hasarına, yüksek füze yaralanmasına ve deneysel inmeye maruz kalan rhesus maymunlarının nörolojik durumunu iyileştirme yeteneğinin tarafından harekete geçirildi.75-78

Bu raporlar, çeşitli CNS hakaretlerine maruz kalan al yanaklı maymunların DMSO tedavisinin, standart tedavilere kıyasla tedavi edilen tüm hayvanlarda serebral ödem, yüksek ICP ve önemli mortaliteyi azaltırken CPP, CBF ve metabolik oksijen hızını artırabildiğini göstermiştir.75– 78

Anevrizma rüptürüne sekonder subaraknoid kanamadan sonra hastaların tipik olarak DMSO tedavisine nasıl yanıt verdiğinin bir özeti113 , DMSO'nun doğru kullanımının nasıl ve ne zaman başarılı bir sonuca ulaşılmasına yardımcı olabileceği konusunda fikir verir.

Olgu 1: 61 yaşında erkek hasta subaraknoid kanama geçirdi ve olaysız sağ orta serebral arter (MCA) ve sağ internal karotid arterde bulunan iki anevrizma kliplendi. Ameliyattan sonra kan basıncı kendiliğinden yükseldi ve her 4 saatte bir mannitol verildi. Bu rejime rağmen sol taraflı felçgelişti ve düzelmeden devam etti. Şiddetli arter spazmı teşhisi kondu ve DMSO kullanılmasına karar verildi.

Machine Translated by Google

Kalıcı felçten kaçınmak için. 1. günde her 8 saatte bir 1 g/kg bolus DMSO verildi. İlk DMSO infüzyonundan yaklaşık 30 dakika sonra, etkilenen sağ hemisferik kan akımı %20 ve kontralateral sol hemisfer %11 arttı. 24 saatlik DMSO'dan sonra klinik durum tatmin ediciydi ve DMSO'ya devam edildi ve hastanın durumu çok düzeldiğinde 5 gün sonra durduruldu.113

6. günde hastada düşük dereceli ateş, sol tarafta ilerleyici güçsüzlük ve konfüzyon gelişti. DMSO, 3 g/24 saatte yeniden başlatıldı ve sol taraf gücü ve uyanıklığı geri döndüğünde sonraki 3 gün boyunca 1 g/24 saate düşürüldü. 9. günde DMSO 0,5 g/kg/8 saate düşürüldü ve 12. günde durduruldu. Hasta giderek iyileşti ve 18.113 . günde taburcu edildi.

Vaka 2: 67 yaşında bir kadına sol MCA anevrizması teşhisi kondu ve klipslenmesine karar verildi. Ameliyattan sonra uyanıktı ve dört uzuvda da tam güce sahipti. Kısa bir süre sonra afazik hale geldi ve sağ tarafta hemiple gia'sı vardı. Sonraki 8 saat boyunca mannitol verildi, ancak herhangi bir gelişme görülmedi. CBF, her iki hemisferde 49 mL/100 g/dk idi. DMSO, 0,5 g/kg hızında başlatıldı ve 1 g/kg/8 saate yükseltildi. 45 dakika sonra uyanıktı ve güçsağ tarafa geri döndü. İlk DMSO dozundan iki saat sonra, CBF sağda 60 ve solda 66 idi, etkilenen yarımkürede %37 artmış kan akışı. DMSO, günde 1 g/kg dozunda 3 gün daha sürdürüldü. Motor gücü 12 saat içinde normal seviyelere döndü ve CBF taburcu olana kadar 60 mL/100 g/dk'da kaldı.113

Mullan ve ark.113 tarafından bildirilen aynı vaka serisinde tedavi edilen iki hasta nispeten gençyetişkinlerdi.

Olgu 3: 25 yaşında kadın hasta şiddetli baş ağrısı ve yüksek sistolik basınç şikayeti ile hastaneye kaldırıldı. Nörogörüntüleme, içkarotid arterde spazmlı bir sol MCA anevrizması nı gösterdi. Anevrizmanın olaysız olarak kliplenmesinden ve ameliyat sonrası iyileşmeden sonra, hastada ameliyattan 12 gün sonra belirgin sağ taraf zayıflığı, sağ bacak felci ve disfazi gelişti. Mannitol verildi, ancak 8 saat sonra tüm belirtiler kötüleşti. DMSO 1 g/kg birinci saatte verildi. DMSO'dan doksan dakika sonra hasta sağ bacağını yataktan kaldırabildi ve ertesi gün disfazisi düzeldi. DMSO'ya devam edildi ve 3 gün sonra semptomsuz olunca taburcu olana kadar 2 g/kg/gün'e düşürüldü.113

Olgu 4: 28 yaşında kadın hasta dayanılmaz baş ağrısı ve sağ tarafta güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. 5 gün sonra hemiparezi ve afazi gelişti. Bir BT taraması, silvian fissüründe kan gösterdi ve kraniyotomiden sonra bir MCA anevrizması keşfedildi ve olaysız bir şekilde kliplendi. Şiddetli içkarotid arter spazmı için steroidler ve mannitol verildi, ancak iyileşme olmadı. DMSO, 1 g/kg/4 saat verildi ve sonraki 3 gün boyunca 1 g/kg/24 saate düşürüldü. Taburculukta tam bir iyileşme görüldü.113

Kalan beş anevrizmal kanama vakası, önceki hastalarla benzer bir rejim kullanılarak DMSO ile tedavi edildi ve bir hasta dışında hepsinde mükemmel iyileşmeler oldu. Hipertansiyon, kalp defisitleri, nöbetler ve yoğun sigara içme öyküsü olan hasta, içkarotid arter bifurkasyonunda hipotalamusa ve sağ hemi küreye penetre olan dev anevrizma ile başvurdu. Etkilenenler üzerinde CBF'yi %27 artırmada DMSO'nun ilk başarısına rağmen

Machine Translated by Google

hemisferde yüksek sistolik kan basıncı ve tedaviye yanıt vermeyen nöbetler geliştirdi ve hasta 25 gün sonra öldü.113

Bu çalışmanın yazarları, bu dokuz hastalık mini denemeden sonra kesin olarak çok az şey söylenebileceği sonucuna vardılar, ancak DMSO uygulamasının belirli motor açıkları tersine çevirmek için gösterdiği etki hızı, bu ilacın neredeyse belirli ilerleyici hemiplejiyi önlemede ve hemisferi düzeltmede çarpıcı bir şekilde etkili olduğunu gösterdi. 113 Yazarlar ayrıca, kullanılan dozlarda DMSO'nun güvenli göründüğüne ve yararlı etkisinin en olası nedeninin CBF'yi artırma yeteneği olabileceğine dikkat çekti.113

Mullan ve ark.113 tarafından intraserebral kanamayı ve ardından gelen arteriyel spazmı tedavi etmek için DMSO kullanan mini deneme, önerilen %28'lik bir solüsyonda 1 g/kg/8 saat dozlarda bir DMSO bolus veya çok hızlı damlanın güvenli ve etkili bir rejim olarak göründüğünü göstermektedir. . Eksiklikler düzeldikçe, DMSO dozları, hastanın durumuna göre azaltılabilir. Ayrıca, tüm hastalarda yalnızca DMSO'nun ilk yükleme dozundan sonra kırmızı hücre ozmotik hemolizinden kaynaklanan hematüri görüldü. Hematürinin sonraki DMSO dozlarından sonra stabilize olduğu görüldü.113 Yükleme DMSO dozunun hematokriti yaklaşık %25 düşürmekten başka hiçbir sonucu yoktur, bu geçici bir reaksiyon CBF'yi arttırırken kan viskozitesini ve vasküler direnci paradoksal olarak düşürür.

PROGESTERON İLE KARŞILAŞTIRILMIŞ DMSO TRAVMATİK BEYİN YARALANMASI İÇİN

Bu yazının yazıldığı sırada, travmatik beyin hasarıyla mücadele için önerilen en umut verici tedavilerden biri, seks hormonu progesteronudur. 1996 yılında, Stein'ın grubu114 erkek ve östrus öncesi dişi sıçanlarda bilateral frontal lob kontüzyonundan 1 saat sonra subkutan progesteron enjeksiyonunun (4 mg/kg) dişi sıçanlarda beyin kontüzyonundan 24 saat sonra erkek sıçanlara kıyasla önemli ölçüde daha az beyin ödemi ile sonuçlandığını bildirmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuç, östrus öncesi dişilerde daha yüksek progesteron düzeylerinin, uyarılmış beyin travması ndan sonra koruyucu olduğunu ileri sürdü.115 Kemirgenlerdeki diğer kanıtlar, progesteronun, kalem atı cı beyin hasarı gibi ek nörotravma biçimlerinde yararlı olduğunu gösterdi,116 bilişsel performansı iyileştirdi. ,117 ve omurilik yaralanması .118

Sıçanlarda inme indüklendikten sonra iyileşen nörolojik sonuçlar ve azalan kortikal enfarktüs raporları, ister yaralanma öncesi ister yaralanma sonrası uygulanmış olsun, progesterondan sonra faydalı bir etki gösterdi.119,120 İlginçbir şekilde, bir çalışmada orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) için %10 DMSO'da çözünen progesteron kullanıldığı bildirildi. sıçanlarda ve progesteron-DMSO kombinasyonu progesteron-salin solüsyonu ile karşılaştırıldığında enfarktüs hacmini azaltmada önemli bir gelişme gösterdi.121

Aynı yazarlar122 bir sıçan MCAO modelinde bir adenosin kinaz inhibitörü olan 5'-deoksi-5-iyodotubersidin (5'd-5IT) için bir araçolarak %10 DMSO kullanmış ve benzer sonuçlar, yani daha küçük bir enfarktüs hacmi ve DMSO-5′d-5IT ile nörolojik defisitleri, tedavi uygulanmaması na kıyasla azalttı. Hem MCAO ile hem de tek başına verilen DMSO ile DMSO-5′d-5IT sıçan grupları nda gelişmiş nörolojik skorlar görüldü.122

2007'de Wright ve ark.123 , travmatik beyin hasarı olan 100 hastada (77:23) progesteron ile plaseboyu karşılaştıran bir faz II randomize kontrollü çalışma bildirdiler. Birincil fayda ölçüsü, GCS'si 4 (şiddetli) ila 12 (hafif) arası nda değişen hastalarda 30 günlük mortalite idi. Yaralanmadan otuz gün sonra, şiddetli travmatik hastalığı olan hastalar

Machine Translated by Google

TABLO 9.1

DMSO veya Progesteron Kullanan Tedavilerin Klinik Karşılaştırması
İnsanlarda Ağır Travmatik Beyin Hasarı (TBI)

	ICP'yi düşürür	CPP'yi artırır	Kliniği İyileştirir Sonuç	azaltır ölüm
DMSO (N = 42)	Evet	Evet	Evet	Evet
Progesteron (N = 80)	Numara	Numara	Evet	Evet

Not: Progesteronun klinik sonucu iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir, ancak ICP veya CPP üzerinde hiçbir etkisi yoktur. DMSO'nun hem ICP'yi hem de CPP'yi düşürdüğü, sonucu iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir. Ayrıntılar için metne bakın.

Progesteron verilen beyin hasarı, plasebo grubuna göre daha düşük bir ölüm oranına sahipti, ancak çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı nedeniyle, bu farklılıklar anlamlı seviyelere ulaşmadı.123 Bunu, progesteron üzerine iki küçük klinik çalışma izledi.

Çeşitli kemirgen CNS yaralanmalarında progesteron tedavisinin faydaları tartışan birçok rapora rağmen,124 bu hormon travmatik beyin hasarı için sadece üçküçük insan çalışmasında kullanılmıştır.72

Üççalışma, 180'i progesteron alan 315 hastayı içeriyordu (Tablo 9.1). Çin'de 215 hastayı içeren iki çalışma ve 100 hasta ile Amerika Birleşik Devletleri'nde bir çalışma yapılmıştır.123,125,126 Üççalışmanın tümü, travmatik beyin hasarını takiben plaseboya kıyasla pro gesteronun mortalite üzerindeki sonuçlarını bildirmiştir.72

Progesteron uygulaması için genel protokol, ilk saat için 0.71 mg/kg IV infüzyon ve sonraki 11 saat için 0.5 mg/kg idi.123 Progesteron, 3 gün boyunca her 12 saatte bir 0.5 mg/kg'a devam edildi. Hastalar, 4-8 şiddetli travma ile 9-12 orta derecede travma arasında değişen GCS'lerine göre ayrıldı.123

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, ICP veya CPP için progesteron ve plasebo arasında hiçbir fark olmadığını bildirdi. 30 günden sonra progesteron için iyileştirilmiş bir ölüm oranı 123 veya 6 aylık125,126 takip gözlendi. Paradoksal olarak, hayatta kalan ABD'li hastalardaki sakatlık, progesteron grubunda biraz daha yüksek sağkalım oranına atfedilen bir ayrıntı olarak, plasebodan sonra progesterona kıyasla daha iyi olarak kabul edildi.123

Bununla birlikte, modifiye edilmiş bir fonksiyonel-bağımsız ölçü skoru kullanılarak yapılan Çin denemelerinde 6 aylık takipten sonra kontrollere kıyasla progesteron ile tedavi edilen hastalarda sakatlığın daha az olduğu bildirilmiştir.125,126 Bu farklılığın nedeni kullanılan progesteronun biraz daha yüksek dozda kullanılması olabilir. Çin denemelerinde.

Üççalışmanın hiçbiri progesteronun CBF, serebro üzerindeki etkilerini bildirmedi. vasküler dirençveya oksijenin serebral metabolik hızı (Tablo 9.1).

Üçprogesteron çalışmasının bir Cochrane veri analizi72, kanıtların ilacı izole travmatik beyin hasarı için önermek için yetersiz göründüğü ve daha fazla çok merkezli RCT'ye ihtiyaçolduğu sonucuna varmıştır.

Progesteronun yüksek ICP'yi nasıl düşürebildiği ve beyin ödemini nasıl azalttığı bilinmemektedir, ancak nörosteroidal, antiinflamatuar etkileri önemli bir rol oynayabilir.114,127

Şiddetli travmatik beyin hasarında progesteron kullanımına karşı DMSO tedavilerinin klinik etkilerinin bir karşılaştırması Tablo 9.1'de özetlenmiştir. Bu özette,

Machine Translated by Google

progesteronun mortaliteyi ve nörolojik sonucu azalttığı bildirilse de, bunu CPP'yi ve güvenli bir şekilde CBF'yi artırmadan yaptığı görülmektedir. Bu ilginçbir bükülme çünkü CBF dağıtımını optimize etmek için CPP'yi artırmak, travmatik beyin hasarından sonra ikincil hasar patolojik kaskadını azaltmak için standart bir yöntem haline geldi.128,129 İkincil hasar kaskadı temelde iskemi, hipoksi ve nöronal enerji işlev bozukluğunun gelişimini içerir. ikincil beyin hasarı sonucunun birincil belirleyicileri haline gelmiştir.

Sonuçolarak, artık kayda değer kanıtlar, yeterli CBF'nin sürdürülmesinin, orta-şiddetli travmatik beyin hasarını takip eden iskemi ve hipoksi döneminde azaltılan oksijen ve enerji substratlarının dağıtımını iyileştireceğini göstermektedir.130-133 Bu klinik hedef, beyin travmasından sonra terapötik müdahaleleri kullanırken nörokritik bakımın için bir uygulama standardı. CPP ve CBF'yi yönetmenin beyin hasarından sonra ICP'yi düşürmede faydalı bir etkisi olabilir ve ayrıca Ca2+ ve Na+ hücre akışını destekleyen moleküler değişiklikleri, nöronal membran kararsızlığını, glutamat eksitotoksisitesini ve sonrasında ilerlediği bilinen mitokondriyal disfonksiyonu etkileyebilir. beyin dokusu hasarı 129,134,135 (bkz. Şekil 8.3 ve 9.4).

Progesteron tedavisinin aksine DMSO, iskemik dokuya oksijen kullanılabilirliğini arttırırken CPP, CBF ve serebro vasküler direnci iyileştirir.75-78,101,113

DMSO'nun bu eylemleri, insan hastalarda ciddi kafa travması, kafa içi kanama ve anevrizma rüptürüne sekonder vazospazmın neden olduğu hasarısını rlayabilir.76,87,88,113 Ayrıca, beyin travmasından kaynaklanan hücre ve moleküler patoloji de DMSO tarafından hedeflenir ve ciddi travmatik beyin hasarını takiben sağkalımdaki önemli artışı ve azalan morbiditeyi açıklamaya yardımcı olur.87,88

DMSO ve progesteron güçlü anti-inflamatuar ajanlardır,136-139 ancak sadece DMSO'nun beyin dokusu travmasını takiben glutamat eksitotoksisitesini bloke ettiği ve nöronal membranları destabilize edebilen ve hücre ölümüne neden olabilen sinir hücrelerine Na+ ve Ca2+ akışını stabilize ettiği bildirilmiştir.101

Klinik kanıtlar, hem DMSO hem de progesteron tedavisinin, ciddi travmatik beyin hasarını takiben mortaliteyi başarılı bir şekilde azalttığı ve nörolojik sonucu iyileştirdiği bildirildiğinden, bu iki ilacı çok merkezli RKÇ'lerde daha fazla karşılaştırmak ve her birinin yaşamı tehdit eden bir durum için değerini değerlendirmek makul görünmektedir. şu anda etkili bir müdahalesi olmayan durum. Böyle bir RCT, her bir bileşiğin güvenliğini ve etkinliğini belirleyecek ve beyin ve omurilik hasarları için mevcut olan ilk etkili tedaviyi sağlayabilecektir.

Ayrıca, DMSO ve progesterondan oluşan bir RKÇ'nin mortaliteyi ve travmatize hastalar ve bakıcıları nın maruz kaldığı psikososyal yükü önlemede önemli bir tıbbi ilerleme ile sonuçlanabileceğini abartamayız. Beyin travmasının neden olduğu hasarısını rlayabilecek bir ilaç özellikle özel ihtiyaçları ve sürekli bakımı olan hayatta kalanlar için, travmatik beyin hasarına dünya çapında harcanan milyarlarca dolar göz önüne alındığında, maliyet açısından da uygun olacaktır.

Ancak, 25 Aralık 2014 tarihinde, bu kitabın basımına başlandığı sırada, orta ila şiddetli TBI hastalarında progesteron kullanan iki faz III çok merkezli, çift kör klinik çalışma gerçekleştirildi.101a,101b Bu denemeler önemli bir klinik yarar veya işlevsellik göstermedi . TBI için tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla progesteron uygulaması nı takiben iyileşme.101a ,101b

Machine Translated by Google

DMSO + Fruktoz-1,6-Dİ FOSFAT (FDP)
İ SKEMİ K İ NME İ Çİ N

İ nme, Amerika Birleşik Devletleri'nde üçüncü önde gelen ölüm ve ağ ı r sakatlı k nedenidir. 1990'lar ı n ortalar ı nda, doku plazminojen aktivatörü (tPA) Amerika Birleşik Devletleri Gı da ve İ laçDairesi (FDA) taraf ı ndan iskemik inmede IV ajan olarak kullan ı lmak üzere onaylandı ğ ı nda büyük umutlar doğ du.140 Bu ilaç plazminojenin pı htı parçalayı cı plazmine dönüşümünü katalize eder. tPA, FDA taraf ı ndan akut iskemik inme tedavisi için şu anda izin verilen tek ilaçtı r.

FDA onay ı ndan sonra neredeyse on y ı llı k bir kullan ı ma rağ men, tPA büyük ölçüde yetersiz kullan ı lmaktad ı r ve Amerika Birleşik Devletleri'nde potansiyel olarak uygun hastalar ı n yaklaşı k % 1-7'sinin gerçekten bu tedaviyi ald ı ğ ı bildirilmektedir.141,142 tPA'n ı n yetersiz kullan ı lmas ı n ı n başl ı ca nedenleri, 3 saatin k ı s ı tl ı olmas ı d ı r. iskemik inmeli hastalarda etkinliğ i sağ lamak için gerekli tedavi penceresi ve ayr ı ca beyin kanamas ı na neden olma korkusu. Akut iskemik inmeyi takiben hastaneye ulaşmada s ı kl ı kla karşı laşı lan gecikme süresi ve BT taramas ı ile hemorajik inmeyi ekarte etmek için gereken süre hesaplandı ğ ı nda, bu 3 saatlik tedavi penceresine ulaşmak zor olabilir.

55.143 yaşı n üzerindeki insanlar ı n yaklaşı k %75'inde iskemik inmenin görüldüğ ü tahmin edilmektedir. Yaşl ı inme hastalar ı ayr ı ca bir serebrovasküler hasar ı takiben ilaçtedavisine bağ l ı nörolojik sakatl ı k ve advers olaylara daha yatk ı nd ı r. Kı smen bu nedenlerden dolay ı , yaşl ı hastalar, araşt ı rma amaçl ı ilaç tedavisini içeren büyük randomize klinik inme çal ı şmalar ı na nadiren dahil edilmektedir.144

İ skemik inme ile ilişkili patobiyoloji, hücrelere artan hücre içi Ca2+ girişi, glutamat eksitotoksisitesi, hücre iyonu homeostaz ı n ı n kayb ı , serbest radikal arac ı l ı hücre hasar ı , sitokin kaynakl ı hücre içi hasar gibi çok say ı da süreci içerdiğ inden, travmatik beyin hasar ı nda görülenden farkl ı değ ildir. sitotoksisite, kompleman aktivasyonu, reaktif gliozis, enerji yetmezliğ i ve bozulmuş kan-beyin bariyerinden lökositlerin infiltrasyonu.145

Travmatik beyin hasar ı nda oldu ğ u gibi, iskemik inmenin erken yönetimi, daha fazla doku hasar ı n ı önleyebilecek ve muhtemelen kay ı p hemisferik fonksiyonun bir k ı sm ı n ı veya tamam ı n ı tersine çevirebilecek temel bir hedef olarak CBF'nin iskemik çekirdeğ e ve çevreleyen bölgeye restorasyonunu vurgular.146,147

İ nme çekirdeğ ini s ı n ı rlayan bölge, inmenin ilk aşamalar ı nda toplam lezyon hacminin yar ı s ı kadar ı n ı kapsayan bir alan olan iskemik penumbra olarak adland ı r ı l ı r.147 Bu nedenle penumbral bölge, işlevsiz ancak yap ı sal olarak hasar görmemiş beyin hücrelerinin nöronal bir popülasyonunu temsil eder. inme sonras ı terapi yoluyla kurtar ı labilir.148 Ne yaz ı k ki, rhesus maymunlar ı nda yap ı lan çal ı şmalar, DMSO kullan ı larak deneysel inme sonras ı nöronal kurtarman ı n uygulanabilirliğ ini gösterse de, penumbral nöronlar ı kurtarmak için henüz böyle bir terapi onaylanmam ı şt ı r.149-151

İ skemik inme hastalar ı nda kombine DMSO-FDP kullanman ı n mant ı ğ ı , beyin ve kardiyak iskemiyi takiben DMSO veya FDP monoterapisinin yararl ı özelliklerini gösteren klinik ve deneysel verilere dayanmaktad ı r.152-154 Çünkü ne DMSO ne de FDP tek başı na multifaktöriyel metabolik süreci hedefleyemez. ve deneysel olarak hayvanlarda veya klinik olarak insanlarda görülen fizyolojik anormalliklerin bir arada kullan ı lmas ı n ı n iskemik inme sonras ı geliş miş nöroproteksiyon sağ layabileceğ i düşünülmüştür. Her iki ilaçda daha önce insan iskemik inme için kullan ı lmam ı şt ı .

Machine Translated by Google

Önceki çalışmalarda DMSO, embolik inme tedavisinde faydalı olabilecek bir dizi biyolojik aktivite göstermiştir. Bunlar arasında, güçlü bir serbest radikal süpürücü olarak hareket etme,155-158 glutamat eksitotoksisitesini bloke etme,101 doku faktörü aktivitesini baskılama,98 kardiyak iskemi sırasında vasküler düz kas göçünü önleme,98 trombin oluşumunu inhibe etme98,sodyum kanalı aktivasyonunu bloke etme,99,100 deagregasyonu engelleme yer alır . beyin mikrodamarları ndaki trombositler,158-160 ve stabilize edici hücre zarları .161-163

Ek olarak, DMSO, çeşitli vasküler hasarlar için verildiğinde CBF'yi artırma yeteneğine sahiptir.75-78,113.164 DMSO'nun, insan olmayan primatlar da dahil olmak üzere hayvanlarda felçten sonra nörolojik ve fonksiyonel sonucu iyileştirdiği de bildirilmiştir.155,157.159
Bununla birlikte, FDP'den farklı olarak, DMSO, aerobik glikoliz için bir substrat görevi görmez ve doku iskemisi sırasında iskemik kaynaklı hücresel asidozu azaltmaz veya enerji taşıyan molekül ATP'nin sentezini doğrudan artırmaz.

Bunlar, FDP'nin bir enerji substratı glikolitik ara madde olarak gerçekleştirebildiği biyolojik aktivitelerdir. Anaerobik glikoliz sırasında, FDP, net ATP verimini mol bazında glikozun iki katı kadar artırma yeteneğine sahiptir.165 FDP'nin, serebral iskemiyi takiben laktik asit üretimi tarafından teşvik edilen hücresel asidozun zararlı etkilerini azalttığı gösterilmiştir166 . beyin iskemik hipoksisinin etkileri.167 FDP tarafından gösterilen bu aktiviteler, iskemik inme ile mücadelede oldukça arzu edilir.

DMSO ve FDP'nin bir kombinasyonunu kullanan önceki deneysel bulgular, bu tedavi künt kafa yaralanması ve kemirgenlerde indüklenmiş serebral hipoperfüzyon için uygulandığında belirgin faydalı sonuçlar gösterdiğinden , 87,88,168,169 bu ikili ilaçkombinasyonu Karaça ve tarafından insan inmesi için bir tedavi olarak seçilmiştir. al.170

Akut ve subakut serebral enfarktüsten muzdarip toplam 16 hasta DMSO-FDP veya standart tedavi almak üzere seçildi.170 Hastaların yaşları 45 ile 92 arasındaydı ve medyan yaş 65.170 On bir hastaya IV DMSO-FDP (DMSO 560) verildi . mg/kg %28'lik bir çözelti içinde, FDP 200 mg/kg) ortalama 12 gün boyunca günde iki kez %5 dekstroz içinde karıştırılmıştır. Beş hastaya, gerektiğinde sıvılar, oksijen ve ozmotik ajanlardan oluşan standart tedavi verildi.170

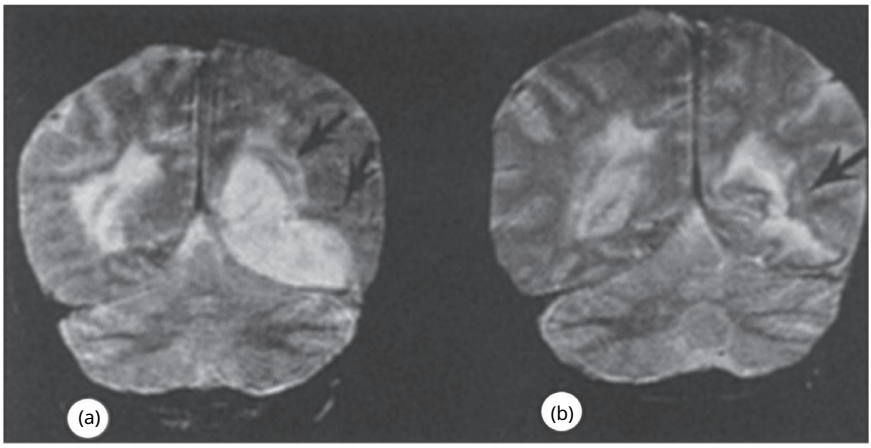
DMSO-FDP'ye karşı güvenlik ve tolere edilebilirlik, ilaçtedavisine yönelik herhangi bir klinik olumsuz etki kaydedilerek, MRI ve laboratuvar verileriyle değerlendirildi. DMSO-FDP ilaçetkinliği, MRG kullanılarak enfarktüs boyutunda bir azalmanın yanısıra herhangi bir kitle etkisi, orta hat kayması veya ödemin kapsamı ve etkilenen damarlarda iyileştirilmiş perfüzyonun manyetik rezonans anjiyografik kanıtı ile değerlendirildi.170

Tedavi öncesi, sırası ve sonrası nda her hastada nörolojik ve tıbbi değerlendirme yapıldı ve DMSO-FDP ve standart tedavileri takiben 7, 30 ve 90 gün sonra devam edildi.170 DMSO-FDP ile tedavi edilen 11 hastanın 1'i hariçtümü hastaneden taburcu olduktan sonra 3 ay takip edildi. Nörolojik değerlendirme, hastaların duyu-motor fonksiyonlarını ve bilinçdüzeylerini içeriyordu.

Sonucu tahmin etmek için modifiye edilmiş bir Rankin ölçeği ve nörolojik iyileşmeyi değerlendirmek için Tazaki ve ark.171'den uyarlanan beş puanlık bir derecelendirme ölçeği kullanıldı .

Tüm hastalar günlük yaşam koşullarına göre şu şekilde derecelendirildi: (1) belirgin şekilde düzeldi, (2) düzeldi, (3) biraz düzeldi, (4) değişiklik yok ve (5) kötüleşti veya öldü. Bu hasta serisinde herhangi bir tedaviye atfedilebilecek ölüm olmadı .

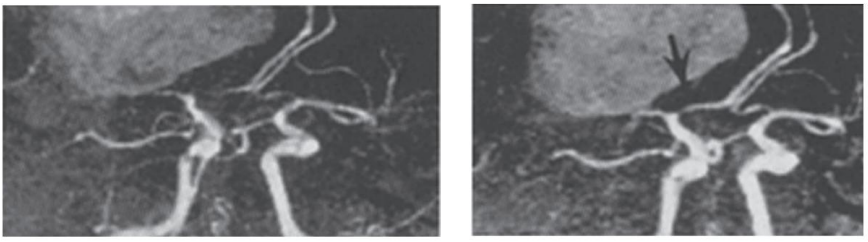
Machine Translated by Google



ŞEKİL 9.6 (a) Tedaviden önce posterior serebral arter (PCA) bölgesi enfarktüsünün T2 ağırlıklı koronal görüntü MRG'si. Lateral ventrikülde lateral kitle etkisi, sol talamus tutulumu ve beyin sapını tutan yaygın ödem (oklar) ile beyaz cevher değişiklikleri görülür. (b) 11 günlük günlük DMSO-FDP IV uygulamasından sonra, gri cevher ve talamik tutulumda (ok) belirgin bir iyileşme ile ödemde dramatik azalma ve daha düşük sinyal yoğunluğu görülür. (Karaçay, M. ve diğerleri, Neurol. Res., 24(1), 73, 2002'den alıntıdır.)

Şekil 9.6, tedaviden 8 saat önce sol posterior serebral arter bölgesinde büyük bir enfarktüs geçiren 63 yaşındaki bir hastanın MRG'sini göstermektedir. 11 gün boyunca günde iki kez DMSO-FDP infüzyonlarından sonra, MRG ödemde dramatik bir azalma ve talamik tutulumda belirgin bir azalma ve gri cevherde daha düşük sinyal yoğunluğu gösterdi.170

Şekil 9.7'de, hafif bir kitle etkisi ve bazal ganglion bölgesini etkileyen büyük hematomla sonuçlanan sağ MCA enfarktüsü teşhisi konan 80 yaşındaki bir hastanın manyetik rezonans anjiyogramı gösterilmektedir. Bu hasta, felçten 48 saat sonra günde iki kez DMSO-FDP ile tedavi edildi ve MCA bölgesinde iyileştirilmiş perfüzyon ve azaltılmış bazal ganglion tutulumu gösterdi.



ŞEKİL 9.7 Dahili karotid arter bölgesinin manyetik rezonans anjiyografisinin sagital görünümü. DMSO-FDP tedavisinden 48 saat önce 80 yaşındaki bir hastada tedaviden önce hafif kitle etkisi, büyük hematom ve bazal gangliyonları içeren orta hat kayması ile birlikte sağ MCA enfarktüsü görülüyor. (b) Sekiz gün boyunca günde iki kez DMSO-FDP infüzyonları hematom boyutunda herhangi bir değişiklik göstermedi, ancak MCA iskemik bölgesinde artan perfüzyon, MCA'nın kan akışının arttığı (ok) ve bazal ganglion tutulumunun azaldığı görüldü.
(Karaçay, M. ve diğerleri, Neurol. Res., 24(1), 73, 2002'den alıntıdır.)

Machine Translated by Google

DMSO-FDP ile tedavi edilen 11 hastanın nörolojik değerlendirmesi, 3 aylık bir takipten sonra 11 hastanın 7'sinin orta veya ihmal edilebilir sakatlığa (nörolojik skor, 1-2) sahip olduğunu gösterdi. Standart olarak tedavi edilen hastalarda, inme sonrası 3 ayda, tedavi edilen beş kişiden biri orta derecede sakatlık (nörolojik puan, 3) ve diğerleri kötü sonuçlar (nörolojik puan, 3-4) gösterdi.

DMSO-FDP ile tedavi edilen hastalardaki eksikliklerin nörolojik azalması, taburcu olduktan 30 ve 90 gün sonra yapılan takiplerde duyum, motor gücü, daha yüksek kortikal fonksiyon (konuşma, uyanıklık ve anlama) ve ambulasyonun önemli ölçüde iyileşmesini içeriyordu. hastane.170 DMSO-FDP aldıktan 1 ay sonra hastaların %54'ünde önemli motor iyileşme kaydedildi. Bu, özellikle inme semptomları ortaya çıktıktan sonraki 12 saat içinde tedavi edilen üçdenekte belirgindi.170

Karşılaştırıldığında, standart tedavi verildiğinde hastaların sadece %20'sinde inme sonrası 1 ayda minör motor iyileşme görüldü. DMSO-FDP ile tedavi edilen 11 hastadan 5'inin, tedavi inme semptomlarının ilk ortaya çıkmasından 12 saat sonra uygulandığında bile nörolojik durumları iyileştirdiği gerçeği, DMSO-FDP tedavisinin CBF'yi artırarak işlevsiz ancak hayatta kalan penumbral nöronlara nöroprotektif etki sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç kemirgenlerde 2 haftalık kronik beyin iskemisinden sonra CBF restorasyonunun, disfonksiyonel nöronları ilerleyici hasardan kurtarabildiğini ve aynı zamanda, reaktif astrositozu tersine çevirebildiğini ve muhtemelen glutamat eksitotoksisitesini önleyerek bilişsel işlevin bozulmasını önleyebileceğini gösteren deneysel bulgularla desteklenmektedir. takip eden patobiyolojik değişiklikler.164

Ek olarak, belirgin bir iyileşme veya orta derecede iyileşme durumu elde eden yedi hastanın ortalama yaşı 63 olduğundan, ikili ilaçtedavisinin yaşlı hastalarda güvenli ve etkili olduğunu varsaymak mantıklıdır.

Özetle, çoğunlukla yaşlı deneklere DMSO-FDP uygulaması, iskemik inmeyi takiben ortalama 12 gün boyunca günde iki kez verildiğinde iyi tolere edildi. Ayrıca, DMSO-FDP, bu küçük popülasyon grubundaki bazı hastalarda 3 aylık bir takip sırasında nöroproteksiyon sağlamış olabilir. Akut ve subakut iskemik inme için DMSO-FDP tedavisine ilişkin bu ön çalışma nispeten küçük bir popülasyonu incelemesine rağmen, ikili tedavinin bir iskemik inmeyi takiben iyileşme döneminde standart tedaviden daha etkili bir nöroprotektör olduğuna dair kanıtlar vardı.

Bu gözlemsel bulgulardan kesin sonuçlar çıkarılamazken, iskemik inme için DMSO-FDP kullanımına ilişkin ön izlenim, ikili ilaçkombinasyonunun tedavi edilen hastaların çoğunda nörolojik defisitlerin iyileşmesini iyileştirmiş olabileceğidir. DMSO'nun inme sonrası yaşlı deneklerde bu etkisi başka herhangi bir tedavi için bildirilmemiştir.

Bu çalışmanın dikkat çekici bulgusu, iskemik inme hasarına karşı en savunmasız olduğu ve tedaviye gençhastalara göre daha dirençli olduğu bilinen yaşlı hastaları, DMSO-FDP IV tedavisine majör herhangi bir yan etki olmaksızın iyi yanıt vermesi ve nörolojik sonuçlara görünürde bir fayda sağlamasıdır. tPA tedavisinin sunduğu 3 saatlik fırsat penceresini önemli ölçüde geride bıraktı. DMSO-FDP ile iskemik inme için tedavi edilen 11 hastadan toplanan toplu beyin görüntüleme kanıtları, etkilenen beyin bölgelerinde serebral perfüzyonda belirgin bir iyileşmeye işaret ediyor.

DMSO-FDP bulguları aynı zamanda test edilecek daha büyük bir popülasyon RCT'sine ihtiyaçolduğuna işaret ediyor. daha kontrollü bir ayar altında bu ilaçkombinasyonunun değeri.

Machine Translated by Google

REFERANSLAR

1. Santiago LA, Oh BC, Dash PK, Holcomb JB, Wade CE. Kalemle yazma ve künt travmatik beyin yaralanmaları nı n klinik bir karşı laştı rması . Beyin Enj. 2012;26(2):107–125.
2. Reeves RR, Laizer JT. Travmatik beyin hasarı ve intihar. J Psychosoc Nurs Ruh Sağ lı ğ ı Ser. Mart 2012;50(3):32–38.
3. Marion DW. Travmatik beyin hasarı . Thieme, New York, 1999; s. 1–302.
4. Mittl RL, Grossman RI, Hiehle JF, Hurst RW, Kauder DR, Gennarelli TA, Alburger GW. Hafif kafa travması ve normal kafa BT bulguları olan hastalarda yaygı n aksonal yaralanmanı n MR kanı tları nı n prevalansı . AJNR Am J Nöroradiol. Eylül 1994;15(8):1583–1589.
5. Inglese M, Makani S, Johnson G, Cohen BA, Silver JA, Gonen O, Grossman RI. Hafif travmatik beyin hasarı nda yaygı n aksonal yaralanma: Bir difüzyon tensör görüntüleme çalı şması . J Nöroşirürji. Ağ ustos 2005;103(2):298–303.
6. Paterakis K, Karantanas AH, Komnos A, Volikas Z. Diffüz aksonal yaralanmalı hastaları n sonuçları : Akut dönemde MRG'nin önemi ve prognostik değ eri. J Travma. Aralı k 2000;49(6):1071–1075.
7. Thomas M, Dufour L. Diffüz aksonal yaralanma teşhisinin zorlukları . Rehabilitasyon Nurs. Eylül–Ekim 2009;34(5):179–180.
8. Alberico AM, Ward JD, Choi SC, Marmarou A, Young HF. Şiddetli kafa travması sonrası sonuç Pediatrik ve yetişkin hastalarda kitle lezyonları , yaygı n yaralanma ve ICP seyri ile ilişkisi. J Nöroşirürji. 1987;67:648-656.
9. Smith DH, Meaney DF, Shull WH. Kafa travması nda yaygı n aksonal yaralanma. J Kafa Travma Rehabilitasyon. 2003;18(4):307–316.
10. Haddad SH, Arabi YM. Yetişkinlerde ciddi travmatik beyin hasarı nı n kritik bakı m yönetimi. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 3 Şubat 2012;20:12.
11. Gruen P. Kafa travması nı n cerrahi tedavisi. Neuroimag Clin Kuzey Am. 2002;12(2):339–343.
12. Budohoski KP, Czosnyka M, de Riva N, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, Kirkpatrick PJ, Lavinio A. Travmatik beyin hasarı ndan sonra serebral kan akı mı otoregülasyonu ve serebrovasküler bası nçreaktivitesi arası ndaki ilişki. Nöroşirürji. Eylül 2012;71(3):652–660.
13. Jeager M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. Beyin dokusu oksijen bası ncı reaktivitesi kullanı larak travmatik beyin hasarı ndan sonra serebrovasküler otoregülasyonun sürekli değ erlendirilmesi. Kritik Bakı m Med. 2006;34:1783–1788.
14. Marrmarou A, Fatouros P, Barzo P. Kafa travmalı hastalarda ödem ve beyin kan hacminin travmatik beyin şişmesine katkı sı . J Nöroşirürji. 2000;93:183–193.
15. Nortje J, Menon DK. Travmatik beyin hasarı : Fizyoloji, mekanizmalar ve sonuç Curr Opin Neurol. 2004;17:711–718.
16. Amerikan Nörolojik Cerrahlar Derneğ i. yönetimi için yönergeler şiddetli travmatik beyin hasarı . J Nörotravma. 2007;24:S-1–S-106.
17. Werner C, Engelhadt K. Travmatik beyin hasarı nı n patofizyolojisi. Br J Anaesth. 2007;99:4–9.
18. Teasdale G, Jennett B. Koma ve bozulmuş bilincin değ erlendirilmesi. pratik ölçek. Lancet. 1974;2:81–84.
19. McNett M. Glasgow Koma Ölçeğ i skorları nı n kafadaki tahmin yeteneğ inin gözden geçirilmesi yaralı hastalar. J Neurosci Nurs. Nisan 2007;39(2):68–75.
20. Healy C. Glasgow Koma Skalası skorunun iyileştirilmesi: Tek başı na motor skoru daha iyi bir öngörücüdür. Travma. Nisan 2003;54(4):671–678.
21. Frey KL, Rojas DC, Anderson CA, Arciniegas DB. Travma sonrası amnezi ölçütleri olarak O-Log ve GOAT'ı n karşı laştı rı lması . Beyin Enj. 2007;21(5):513–520.
22. Çinko B. Travmatik beyin hasarı sonucu: Acil bakı m konsepti. Ann Acil Med. 2001;37(3):318–332.

Machine Translated by Google

23. Faul M, Xu L, Wald M, Coronado VG. Amerika Birleşik Devletleri'nde Travmatik Beyin Hasarı: Acil Servis Ziyaretleri, Hastaneye Yatışlar ve Ölümler. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, Ulusal Yaralanma Önleme ve Kontrol Merkezi, Atlanta, GA, 2010.

24. Rona RJ. Hafif travmatik beyin hasarının uzun vadeli sonuçları. Br J Psikiyat. 2012;201(3):172-174.
25. Miller G. Nöropatoloji. Gazilerde nörodejenerasyona bağlı patlama yaralanmaları. Bilim. 2012;336:790–791.
26. Brenner LA, Ignacio RV, Blow FC. Gaziler Sağlık İdaresi hizmetlerini arayan bireyler arasında intihar ve travmatik beyin hasarı. J Kafa Travma Rehabilitasyon. Temmuz-Ağustos 2011;26(4):257–264.
27. Quayle KS. Pediatrik hastada küçük kafa travması. Pediatr Kliniği Kuzey Am. Aralık 1999;46(6):1189–1199.
28. Thiruppathy SP, Muthukumar N. Hafif kafa travması: Tekrar ziyaret edildi. Acta Neurochir (Wien). Ekim 2004;146(10):1075-1082.
29. Fuller GW, Woodford M, Lawrence T, Coats T, Lecky F. Önemli travmatik beyin hasarının tanımlanması için alternatif triyaj kurallarının doğruluğu: Bir tanı kohort çalışması. Emerg Med J. 2013;30(10):876.
30. Fletcher JM, Levin HS, Lachar D, Kusnerik L, Harward H, Mendelsohn D, Lilly MA. Pediatrik kapalı kafa travması sonrası davranışsal sonuçlar: Yaş, şiddet ve lezyon boyutu ile ilişkiler. J Çocuk Nörol. 1996;11:283–290.
[PubMed] 31. Hyder AA, Wonderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. Travmatik beyin yaralanmalarının etkisi: Küresel bir bakış açısı. NöroRehabilitasyon. 2007;22(5):341–353.
32. Binder S, Corrigan JD, Langlois JA. Travmatik beyin hasarına halk sağlığı yaklaşımı: CDC'nin araştırma ve programlarına genel bir bakış. J Kafa Travma Rehabilitasyon. Mayıs-Haziran 2005;20(3):189–195.
33. Coronado VG, McGuire LC, Faul M, Sugerman DE, Pearson WS. Travmatik beyin hasarı epidemiyolojisi ve halk sağlığı sorunları. In Brain Injury Medicine: Principles and Practice, Zasler ND (Ed.), Demos Medical, 2. baskı, New York. 2012; p. 84.
34. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Murray L, Landon M, Graham DI. Şiddetli kafa travmasından sonra beyinde beta amy loid protein birikimi: Alzheimer hastalığının patoloji oluşumu için çıkarımlar. J Neurol Neurosurg Psikiyatri. 1994;57:419–425.
35. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. İnsanlarda tek bir travmatik beyin hasarından yıllar sonra yaygın tau ve amiloid-beta patolojisi. Beyin Patol. 2012;22:142–149.
36. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A. Şiddetli beyin hasarından sonraki gün kötü sonucun habercisi: Hipotermi, hipoksi ve hipoperfüzyon. J Travma. Şubat 2003;54(2):312–319.
37. Kim J, Whyte J, Patel S, Europa E, Slattery J, Coslett HB, Detre JA. Kronik travmatik beyin hasarında sürekli dikkat ve çalışan bellek açıklarının nöral bağıntılarına ilişkin bir perfüzyon fMRI çalışması. Nörorehabili Sinir Onarımı. Eylül 2012;26(7):870-880.

38. Liu H, Zhang J, Yang Y, Zhang L, Zeng X. Azalan serebral perfüzyon ve oksidatif stres, akut ve gecikmiş bilişsel bozulmaya neden olur. Curr Neurovasc Res. Ağustos 2012;9(3):152–158.

39. de la Torre JC. Serebral hemodinamik ve vasküler risk faktörleri: Alzheimer hastalığı. J Alzheimer Dis. 2012;32(3):553–567.
40. Bailey DM, Jones DW, Sinnott A, Brugniaux JV, New KJ, Hodson D, Marley CJ, Smirl JD, Ogoh S, Ainslie PN. Profesyonel boksörlerde kronik travmatik beyin hasarı ile ilişkili bozulmuş serebral hemodinamik fonksiyon. Clin Sci (Londra). 2013;124:177–189.

41. Millspaugh JA. Pugilistik bunama. ABD Deniz Med Bull. 1937;35:297-303.

Machine Translated by Google

42. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley- Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA. Sporcularda kronik travmatik ensefalopati: Tekrarlayan kafa travması ndan sonra ilerleyici tauopati. J Neuropathol Exp Neurol. Temmuz 2009;68(7):709–735.

43. Frisoni GB, Bianchetti A, Geroldi C, Trabucchi M, Beltramello A, Weiss C. Alzheimer hastalığı nda medial temporal lob atrofisi ölçümleri. J Neurol Neurosurg Psikiyatı . Kası m 1994;57(11):1438–1439.

44. Dias C, Maia I, Cerejo A, Varsos G, Smielewski P, Paiva JA, Czosnyka M. Kafa içi basıncı n plato dalgaları sı rası nda basınçlar, akı ş ve beyin oksijenasyonu. Nörokrit Bakı mı . 2014;21(1):124–132.

45. Giza CC, Hovda DA. Beyin sarsı ntı sı nı n nörometabolik çağ layanı . J Athl Treni. 2001;36:228–235.

46. Namjoshi DR, İ yi C, Cheng WH, Panenka W, Richards D, Cripton PA, Wellington CL. Travmatik beyin hasarı nı n klinik yönetimine doğ ru: Biyomekanik bir perspektiften modellerin ve mekanizmaları n gözden geçirilmesi. Dis Model Mech. 2013;6(6):1325-1338.

47. Grände PO, Romner B. Beyin ödeminde ozmoterapi: Şüpheli bir tedavi. J Neurosurg Anesteziol. Ekim 2012;24(4):407–412.

48. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, Tremayne AB, Bernard SS, Ponsford J, HTS Study Investigators. Hipotansiyon ve ciddi travmatik beyin hasarı olan hastaları n hastane öncesi hipertonik salin resüsitasyon: Randomize kontrollü bir çalı şma. JAMA. 2004;291(11)::1350-1357.

49. Adamides AA, Kı ş CD'si, Lewis PM, Cooper DJ, Kossmann T, Rosenfeld JV. Şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastaları n yönetiminde güncel tartı şmalar. ANZ J Surg. Mart 2006;76(3):163-174.

50. McHugh GS, Engel DC, Kasap I. Travmatik beyin hasarı nda ikincil hakaretlerin prognostik değ eri: IMPACT çalı şması nı n sonuçları . J Nörotravma. 2007;24:287–293.

51. Silverstone P. Yol kenarı nda nabı z oksimetrisi: Acil durumda nabı z oksimetrisi üzerine bir çalı şma bakı m. BMJ. 1989;298:711–713.

52. Stocchetti N, Furlan A, Volta F. Kazada hipoksemi ve arteriyel hipotansiyon kafa travması sahnesi. J Travma. 1996;40:764-767.

53. De Witt DS, Jenkins LW, Prough D. Deneysel travmatik beyin hasarı ndan sonra ikincil iskemik hakaretlere karşı gelişmiş hassasiyet. Yeni Ufuk. 1995;3:376–383.

54. Rudehill A, Bellander BM, Weitzberg E, Bredbacka S, Backheden M, Gordon E. 1.508 hastada travmatik beyin yaralanmaları nı n sonucu: Hastane öncesi bakı mı n etkisi. J Nörotravma. Temmuz 2002;19(7):855-868.

55. Garner AA, Crooks J, Lee A, Piskopos R. Avustralya ortamı nda ciddi künt kafa travması için hastane öncesi kritik bakı m ekiplerinin etkinliğ i. İ ncinme. 2001;32(6):455–460.

56. Garner AA, Fearnside M, Gebski V. Head Injury Retrieval Trial (HIRT) için çalı şma protokolü: Sağ lı k görevlileri tarafı ndan tedavi ile karşı laştı rı ldığ ı nda, hastane öncesi doktor tedavisinin tek merkezli randomize kontrollü bir çalı şması . Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 14 Eylül 2013;21(1):69.

57. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Travmatik beyin hasarı nı n patofizyolojisinde pro- ve anti-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin katı lı mı . Nöroter apeutikleri. Ocak 2010;7(1):22–30.

58. Jennett B. Merkezi sinir sisteminde ciddi hasarı n sonucu. Klinik problemin ölçeği, kapsamı ve felsefesi. Ciba Bulunan Belirti. 1975;34:3–21.

59. Lu J, Gary KW, Neimeier JP, Ward J, Lapane KL. Yetişkin travmatik beyin hasarı nda randomize kontrollü çalı şmalar. Beyin Enj. 2012;26:1523–1548.

60. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Anormal pupilla genişlemesi olan intraparankimal temporal lob kanamaları için erken yüksek doz mannitolün başlı ca klinik ve fizyolojik faydaları : Randomize bir çalı şma. Nöroşirürji. 2002;51:628-637.

Machine Translated by Google

61. Qiu W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, Chen K, Zhou J, Xu Z. Terapötik hafif hipoterminin kranial otomi sonrası ciddi travmatik beyin hasarı olan hastalar üzerindeki etkileri. J Kritik Bakım. 2007;22:229–235.
62. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L et al. Diffüz travmatik beyin hasarında dekompresif kraniektomi. N Engl J Med. 2011;364:1493–1502.
63. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Muizelaar J, Marion DW, Luerssen TG. Şiddetli beyin hasarı olan hastalarda başvuru sırasında hipotermi. J. Nörotravma. 2002;19:293–301.
64. Grände PO, Romner B. Beyin ödeminde ozmoterapi: Şüpheli bir tedavi. J Neurosurg Anesteziol. 2012;24(4):407–412.
65. Moein H, Khalili HA, Keramatian K. Ağır ve orta travmatik beyin hasarı olan hastalarda metilfenidatın yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkisi. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108:539–542.
66. Frenette AJ, Kanji S, Rees L, Williamson DR, Perreault MM, Turgeon AF, Bernard F, Fergusson DA. Travmatik beyin hasarında dopamin agonistlerinin etkinliği ve güvenliği: Randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesi. J Nörotravma. 2012;29(1):1–18.
67. Harders A, Kakarieka A. Braakman R. Travmatik subaraknoid kanama ve nimodipin ile tedavisi. Alman tSAH Çalışma Grubu. J Nöroşirürji. 1996;85:82-89.
68. Langham J, Goldfrad C, Teasdale G, Shaw D, Rowan K. Akut travmatik beyin hasarı için kalsiyum kanal blokerleri. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000565.
69. Xiao G, Wei J, Yan W, Wang W, Lu Z. Akut şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalarda progesteron uygulamasından elde edilen iyileştirilmiş sonuçlar: Randomize kontrollü bir çalışma. Kritik Bakım. 2008;12:R61.
70. Stein DG, Wright DW. Akut travmatik beyin hasarının klinik tedavisinde progesteron. Uzman Görüşü Araştırma İlaçları. 2010;19(7):847-857.
71. Stein DG, Wright DW, Kellermann AL. Progesteronun nöroprotektif özellikleri var mı? Ann Acil Med. Şubat 2008;51(2):164-172.
72. Ma J, Huang S, Qin S, Akut travmatik beyin hasarı için You C. Progesteron. Cochrane Veritabanı Sistemi Rev. 17 Ekim 2012;10:CD008409.
73. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Travmatik beyin hasarının hayvan modelleri. Nat Rev Neurosci. Şubat 2013;14(2):128–142.
74. Andriessen TM, Jacobs B, Vos PE. Fokal ve yaygın travmatik beyin hasarının klinik özellikleri ve patofizyolojik mekanizmaları. J Hücre Mol Med. Ekim 2010;14(10):2381–2392.

75. de la Torre JC, Rowed DW, Kawanaga HM, Mullan S. Dimethyl sulfoxide in the tedavi deneysel beyin sıkıştırması. J Nöroşirürji. Mart 1973;38(3):345–354.
76. de la Torre JC, Kawanaga HM, Johnson CM, Goode DJ, Kajihara K, Mullan S. Merkezi sinir sistemi travmasında dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:362–389.
77. Brown FD, Johns LM, Mullan S. Dimetil sülfoksit, deneysel beyin hasarında, mannitol ile karşılaştırılması. J Nöroşirürji. Temmuz 1980;53(1):58-62.
78. Brown FD, Johns L, Mullan S. Penetran beyin sonrası dimetil sülfoksit tedavisi incinme. Ann NY Acad Sci. 1983;411:245–252.
79. Carlson KK. (ed.) AACN İleri Yoğun Bakım Hemşireliği. Elsevier Saunders, St Louis, MO, 2009; p. 554.
80. Campbell WW. DeJong'un Nörolojik Muayenesi, 6. baskı. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005.
81. Waller FT, Tanabe CT, Paxton HD. Yüksek kafa içi basıncının tedavisi dimetil sülfoksit. Ann NY Acad Sci. 1983;411:286-292.
82. Marshall LF, Kamp PE, Bowers SA. İntrakraniyal hipertansiyon tedavisi için dimetil sülfoksit: Bir ön deneme. Nöroşirürji. Haziran 1984;14(6):659-663.
83. Gumerlock MK, Neuwelt EA. Dimetil sülfoksit ile kafa içi basıncının tedavisi. J Nöroşirürji. 1984;14:662-663.

Machine Translated by Google

84. Camp PE, James HE, Werner R. Deneysel beyin ödeminde akut dimetil sülfoksit tedavisi: Bölüm I. Kafa içi basıncı, kan basıncı, merkezi venöz basınçve beyin suyu ve elektrolit içeriği üzerindeki etkiler. Nöroşirürji. 1981;9:28–33.
85. Del Bigio M, James HE, Camp PE, Werner R, Marshall L, Tung H. Beyin ödeminde akut dimetil sülfoksit tedavisi. Bölüm 3: 3 saatlik bir infüzyonun etkisi. Nöroşirürji. 1982;10:86-89.
86. Tsuruda J, James HE, Camp PE, Werner R. Deneysel beyin ödeminde akut dimetil sülfoksit tedavisi: Bölüm 2. Doz ve konsantrasyonun kafa içi basıncı, kan basıncı ve merkezi venöz basınç üzerindeki etkisi. Nöroşirürji. 1982;10:355–359.
[PubMed] 87. Karaça M, Bilgin UY, Akar M, de la Tower JC. Dimetil sülfoksit, sonrasında ICP'yi düşürür kapalı kafa travması. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40:113–114.
88. Kulah A, Akar M, Baykut L. Ciddi kapalı kafa travması sonrası beyin şişmesi ve kafa içi basıncı artışı olan hastanın tedavisinde dimetil sülfoksit.
Nöroşirürji (Stuttg). 1990; 33: 177-180.
89. Chamoun R, Robertson CS, Gopinath SP. Künt kafa travması olan ve başvuru sırasında Glasgow Koma Skalası skoru 3 olan hastalarda sonuç J Nöroşirürji. Ekim 2009;111(4):683–687. doi: 10.3171/2009.2.JNS08817.
90. Leitgeb J, Mauritz W, Brazinova A, Majdan M, Janciak I, Wilbacher I, Rusnak M.
Yoğun bakım ünitesi taburculuğundaki Glasgow Koma Ölçeği skoru, ciddi travmatik beyin hasarı olan hastaların 1 yıllık sonucunu tahmin ediyor. Eur J Travma Acil Cerrahi. Haziran 2013;39(3):285–292.
91. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossman M, Manley G, Gruen R. Ciddi travmatik beyin hasarının erken yönetimi. Lancet. 2012;380:1088–1098.
92. Chen Y, Chan PH, Swanson RA. Cu, Zn süperoksit dis mutazı aşırı eksprese eden astrositler, oksidatif hasara karşı artan dirence sahiptir. glia. 2001;33:343 347.
93. Seki Y, Feustel PJ, Keller RW, Tranmer BI, Kimelberg HK. Sıçan striatumunda iskemi kaynaklı glutamat salınımının dihidrokinat ve bir anyon kanal blokeri ile inhibisyonu. Felç 1999;30:433 440.
94. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Şiddetli beyin iskemisinde glutamat salınımı esas olarak ters alım. Doğa. 2000;403:316 321.
95. Weber JT. Travmatik beyin hasarını takiben değişen kalsiyum sinyali. Ön İlaç 2012;3:60.
96. Yi JH, Hazell AS. Eksitotoksik mekanizmalar ve astrositik glutamat taşıyıcılarının travmatik beyin hasarındaki rolü. Nörokimya İnt. 2006;48:394–403.
97. Bullock R, Zauner A, Woodward J, Myseros J, Choi S, Ward JD, Marmarou A, Young HF. Ciddi insan kafa travmasını takiben uyarıcı amino asit salınımını etkileyen faktörler.
J Nöroşirürji. 1998;89:507–518.
98. Camici GG, Steffel J, Akhmedov A, Schafer N, Baldinger J, Schulz U, Shojaati K.
Dimetil sülfoksit doku faktörü ekspresyonunu, trombüs oluşumunu ve vasküler düz kas hücresi aktivasyonunu inhibe eder: İlaçkaplı stentler için potansiyel bir tedavi stratejisi.
Dolaşım. 2006;114:1512–1521.
99. Hulsmann S, Greiner C, Kohling R. Dimetil sülfoksit, in vitro kobay hipokampal dilimlerinde anoksik terminal negatifliğinin gecikmesini arttırır. Neurosci Lett. 1999;261:1–4.
100. Ginsburg K, Narahashi T. Sıçan dorsal kök gangliyon hücrelerinde sodyum kanallarının allethrin modülasyonunun zamana ve sıcaklığa bağımlılığı. Beyin Araş. 1999;847:38-49.
101. Lu C, Mattson MP. Dimetil sülfoksit, NMDA ve AMPA'nın neden olduğu iyon akımlarını ve kalsiyum akışını bastırır ve hipokampal nöronlarda eksitotoksik ölüme karşı korur. Exp Neurol. 2001;170:180–185.
101a. Wright DW, Yeatts SD, Silbergleit R, Palesch YY, Hertzberg VS, Frankel M, Goldstein FC, Caveney AF, Howlett-Smith H, Bengelink EM, Manley GT, Merck LH, Janis LS, Barsan WG; NETT Müfettişleri. Akut travmatik beyin hasarı için progester 1'in çok erken uygulanması. N Engl J Med. 2014;371:2457–2466.

Machine Translated by Google

101b. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, van der Hoop RG, MacAllister T, Ward JD, Nelson NR, Stocchetti N; SYNAPSE Deneme Müfettişleri. Şiddetli travmatik beyin hasarı için proges terone klinik denemesi. N Engl J Med. 2014;371:2467–2476.
102. Mayer CL, Huber BR, Peskind E. Travmatik beyin hasarı, nöroinflamasyon ve travma sonrası baş ağrıları. Baş ağrısı. Ekim 2013;53(9):1523–1530.
103. Hsieh CL, Kim CC, Ryba BE, Niemi EC, Bando JK, Locksley RM, Liu J, Nakamura MC, Seaman WE. Travmatik beyin hasarı, beyindeki makrofaj alt kümelerini indükler. Eur J İmmünol. Ağustos 2013;43(8):2010–2022.
104. Lin Y, Wen L. Yaygın aksonal yaralanmayı takiben inflamatuar yanıt. Int J Med Sci. 2013;10(5):515–521.
105. Hollebeeck S, Raas T, Piront N, Schneider YJ, Toussaint O, Larondelle Y, A sırası nda. Dimetil sülfoksit (DMSO), in vitro bağırsak Caco-2 hücre modelinde enflamatuar yanıtı hafifletir. Toksikol Lett. 2011;206:268–275.
106. Dinarello CA. Enflamasyonun bekçisi olarak IL-1β'nin klinik bir perspektifi. Eur J İmmünol. Mayıs 2011;41(5):1203–1217.
107. Dinarello CA. İnflamatuar bozuklukların patogenezinde ve tedavisinde interlökin-1 kolaylaştırır. Kan. 7 Nisan 2011;117(14):3720–3732.
108. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D. Sitokin interlökin-6'nın pro- ve anti-inflamatuar özellikleri. Biochim Biophys Acta. 2011;1813:878-888.
109. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K. Interleukin-6 cerrahi, travma ve yoğun bakımda bölüm II: Klinik etkileri. J Yoğun Bakım Med. 2011;26:73–87.
110. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. Makrofaj aktivasyonu ve polarizasyonunun çeşitli formlarında kemokin sistemi. Trendler İmmünol. 2004;25:677-686.

111. Mak CH, Lu YY, Wong GK. Anevrizmal subaraknoid kanamada refrakter yükseltilmiş kafa içi basıncını n yönetimine ilişkin gözden geçirme ve öneriler. Vasc Sağlık Riski Yönetin. 2013;9:353–359.
112. Pierot L, Wakhloo AK. Kafa içi anevrizmaların endovasküler tedavisi: Mevcut durum. Felç Temmuz 2013;44(7):2046–2054.
113. Mullan S, Jafar J, Hanlon K, Brown F. Postoperatif hemiplejinin yönetiminde dimetil sülfoksit. Arteryel Spazm, ed . RH Wikins. William & Wilkins, Baltimore, MD, 1980; s. 646-653.

114. Çatı RL, Duvdevani R, Heyburn JW, Stein DG. Progesteron beyin ödemini hızla azaltır: 24 saate kadar ertelenen tedavi hala etkilidir. Exp Neurol. Nisan 1996;138(2):246–251.

115. Stein DG. Progesteron, beyin hasarından sonra nöroprotektif etkiler gösterir. Beyin Res Rev. Mart 2008;57(2):386–397.
116. Garcia-Estrada J, Luquín S, Fernández AM, Garcia-Segura LM. Dehidroepiandrosteron, pregnenolon ve seks steroidleri, delici bir beyin hasarından sonra erkek sıçan beyninde reaktif astrogliayı aşağı regüle eder. Int J Dev Neurosci. Nisan 1999;17(2):145-151.
117. O'Connor CA, Cernak I, Johnson F, Vink R. Sıçanlarda yaygın travmatik beyin hasarını takiben progesteronun nörolojik ve morfolojik sonuçüzerindeki etkileri. Exp Neurol. Mayıs 2007;205(1):145–153.
118. Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, Shaffrey CI, Chopp M. Progesteron, sıçanlarda akut deneysel omurilik travmasından sonra nöro koruyucudur. Omurga. 15 Ekim 1999;24(20):2134–2138.

119. Chen J, Chopp M, Li Y. Sıçanlarda geçici orta serebral arter tıkanıklığından sonra progesteronun nöroprotektif etkileri. J Neurol Sci. 1 Aralık 1999;171(1):24–30.
120. Kumon Y, Kim SC, Tompkins P, Stevens A, Sakaki S, Loftus CM. Fokal serebral iskemili spontan hipertansif sıçanlarda postiskemik progesteron uygulamasının nöroprotektif etkisi. J Nöroşirürji. Mayıs 2000;92(5):848-852.

Machine Translated by Google

121. Jiang N, Chopp M, Stein D, Feit H. Progesteron, erkek sıçanlarda geçici orta serebral arter tıkanıklığından sonra nöroprotektiftir. Beyin Araş. 1996;735:101–107.
122. Jiang N, Kowaluk EA, Lee CH, Mazdiyasni H, Chopp M. Adenozin kinaz inhibisyonu, beyni sıçanlarda geçici fokal iskemiye karşı korur. Eur J Pharmacol. 12 Şubat 1997;320(2–3):131–137.

123. Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC. PROTECT: Akut travmatik beyin hasarı için randomize bir klinik progesteron denemesi. Ann Acil Med. 2007;49:391–402.
124. Deutsch ER, Espinoza TR, Atif F, Woodall E, Kaylor J, Wright DW. Progesteronun nöroproteksiyondaki rolü, kanıtların gözden geçirilmesi. Beyin Araş. 12 Eylül 2013;1530:82–105.

125. Xiao GM, Wei J, Wu ZH. Akut şiddetli kafa travması tedavisinde progesteronun terapötik etkileri ve mekanizması üzerine klinik çalışma. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2007;45(2):106–108.

126. Wei J, Xiao GM. Progesteronun travmatik beyin hasarı üzerindeki nöroprotektif etkileri: mevcut durum ve gelecekteki beklentiler. Acta Pharmacol Sin. 2013;34(12):1485–1490.
127. Shear DA, Galani R, Hoffman SW, Stein DG. Progesteron, travmatik beyin hasarının neden olduğu nekrotik hasara ve davranışsal anormalliklere karşı koruma sağlar. Exp Neurol. Kasım 2002;178(1):59–67.
128. Mangat HS. Şiddetli travmatik beyin hasarı. Süreklilik (Minneap Minn). Haziran 2012;18(3):532–546.
129. McConeghy KW, Hatton J, Hughes L, Cook AM. Akut travmatik beyin hasarı olan hastalarda nöroproteksiyon farmakolojisi ve tedavilerinin gözden geçirilmesi. CNS İlaçları. 1 Temmuz 2012;26(7):613–636.
130. Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann MU. Travmatik beyin hasarından sonra beyin dokusu oksijenasyonu üzerine serebrovasküler basınçreaktivitesi güdümlü serebral perfüzyon basıncının optimizasyonunun etkileri. Kritik Bakım Med. 2010;3:1343–1347.
131. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, Aigbirhio F, Skepper JN, Minhas PS, Hutchinson PJ. Kafa travmasını takiben difüzyon sınırlı oksijen iletimi. Kritik Bakım Med. 2004;3:1384-1390.
132. Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, Frangos S, Feihl F, Kasner SE, Katsnelson M, Pukenas B, Macmurtrie E, Maloney-Wilensky E. Beyin hipoksisi, ciddi travmatik beyin hasarından bağımsız olarak kısa vadeli sonuçlarla ilişkilidir. intrakraniyal hipertansiyon ve düşük serebral perfüzyon basıncı. Nöroşirürji. 2011;3:1037–1045.
133. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, Hovda DA, Bergsneider M, Hillered L, Martin NA. Orta veya şiddetli kafa travması sonrası sonucun bir göstergesi olarak enerji disfonksiyonu: Oksijen, glukoz ve laktat metabolizması endeksleri. J Cereb Kan Akışı Metab. 2003;3:1239–1250.
134. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Ödem ve beyin travması. Sinirbilim. 2004;129(4):1021–1029.
135. Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, Panerai RB. Serebral hemodinamik: Klinik önemi olan kavramlar. Arch Neuropsychiatr. Mayıs 2012;70(5):352–356.
136. Jacob SW, de la Torre JC. Kardiyak ve CNS'de dimetil sülfoksitin farmakolojisi zarar. Pharmacol Tem. Mart–Nisan 2009;61(2):225–235.
137. Jia Z, Zhu H, Li Y, Misra HP. Çok düşük konsantrasyonlarda dimetil sülfoksit ile peroksinitrit kaynaklı DNA zinciri kırılmasının ve hidroksil radikal oluşumunun güçlü inhibisyonu. Exp Biol Med (Maywood). Mayıs 2010;235(5):614-622.
138. Sanmartín-Suárez C, Soto-Otero R, Sánchez-Sellero I, Méndez-Álvarez E. Dimetil sülfoksitin antioksidan özellikleri ve nöro koruyucu antioksidanların değerlendirilmesinde bir çözücü olarak yaşayabilirliği. J Pharmacol Toksikol Yöntemleri. 2011;63(2):209–215.

Machine Translated by Google

139. Stein DG. Progesteron travmatik beyin için yeni bir terapi olarak değerli bir aday mı ? incinme? Dialog Clin Neurosci. 2011;13(3):352–359.
140. NINDS Grubu. Akut iskemik inme için doku plazminojen aktivatörü. N Engl J Med. 1995;333:1581–1587.
141. Cocho D, Belvis R, Marti-Fabregas J et al. Akut iskemik inme sonrası trombolitik tedaviden dı şlanma nedenleri. Nöroloji. 2005;64:719–720.
142. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE et al. Akut için doku tipi plazminojen aktivatörünün kullanı mı iskemik inme: Cleveland bölgesi deneyimi. JAMA. 2000;283:151-1158.
143. Macciocchi SN, Diamond PT, Alves WM, Mertz T. İ skemik inme: Yaş, lezyon yeri ve ilk nörolojik defisit ile fonksiyonel sonuçilişkisi. Arch Phys Med Rehabilitasyon. 1998;79:1255–1257.

144. Beyth RJ, Shorr RI. İ laçsı nı fı na göre yaşlı larda advers ilaçreaksiyonları nı n epidemiyolojisi. Yaşlanma Uyuşturucu. 1999;14:231–239.
145. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. İ skemik inmenin patobiyolojisi: Bir inte rendelenmiş görünüm. Trendler Neurosci. 1999;22:391–397.
146. Mehta SL, Manhas N, Rahubir R. Gelişmek için serebral iskemide moleküler hedefler yeni terapötikler. Brain Res Rev. 2007;54:34–66.
147. Fisher M, Bastan B. İ skemik yarı gölgenin belirlenmesi ve kullanı lması . Nöroloji. 25 Eylül 2012;79(13 Ek 1):S79–S85.
148. Heiss WD. İ skemik yarı gölge: Doku hasarı nası l gelişir? Ann NY Acad Sci. Eylül 2012;1268:26–34.
149. de la Torre JC, Cerrah JW. Deneysel transorbital serebral enfarktüste deksametazon ve DMSO. Felç Kası m–Aralı k 1976;7(6):577–583.
150. de la Torre JC, Kawanaga HM, Hill PK, Crockard HA, Surgeon JW, Mullan S. Maymunlarda orta serebral arter tı kanı klı ğ ı sonrası deneysel tedavi. Sur Forumu. 1975;26:489-492.
151. de la Torre JC, Kawanaga HM, Hill PK, Crockard HA, Surgeon JW, Mullan S. Maymunlarda orta serebral arter tı kanı klı ğ ı sonrası deneysel tedavi. Sur Forumu. 1975;26:489-492.
152. Kaakinen T, Heikkinen J, Dahlbacka S, Alaoja H. Fruktoz-1,6-bisfosfat, deneysel partikül embolizasyonunun neden olduğ u iskemik beyin hasarı ndan sonra domuzlarda serebral enerji metabolizması nı destekler. Kalp Cerrahisi Forumu. 2006;9(6):E828–E835.
153. Farias LA, Willis M, Gregory GA. Fruktoz-1,6-difosfat, glukoz ve salinin kardiyak resüsitasyon üzerindeki etkileri. Anesteziyoloji. Aralı k 1986;65(6):595-601.
154. Markov AK, Brumley MA, Figueroa A, Skelton TN, Lehan PH. Normal ve bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda fruktoz 1,6-difosfatı n hemodinamik etkileri. Am Heart J. Mayı s 1997;133(5):541–549.
155. Gilboe DD, Kintner D, Fitzpatrick JH, Emoto SE, Bazan NG. İ sch sonrası emik beynin serbest radikal süpürücü ve trombosit aktive edici faktör antagonisti ile tedavisi: Metabolizma ve fonksiyonun geri kazanı lması . Serebral İ skeminin Farmakolojisi, ed. H. Oberpichler, J. Kriegistein. Scientific-Verlag, Stuttgart, Almanya, 1990; s. 399-407.

156. Phillis JW, Estevez AY. Gerbillerde serebral iskemide serbest radikal süpürücüler, dimetil sülfoksit ve etanolün koruyucu etkileri. Neurosci Lett. 1998;244:109–111.
157. Shimizu S, Simon RP, Graham SH. Dimetil sülfoksit tedavisi, sı çanlarda kalı cı fokal serebral iskemi sonrası enfarktüs hacmini azaltı r. Neurosci Lett. 1997;239:125–127.
158. Bruck R, Aeed H, Shirin H. Hidroksil radikal süpürücüler dimetil sülfoksit ve dimetil üre, fareleri tioasetamidin neden olduğ u fulminan karaciğ er yetmezliğ ine karşı korur. J Hepatol. 1999;31:27–38.
[PMC içermeyen makale] [PubMed] 159. Dujovny M, Rozario R, Kossovsky N, Diaz FG, Segal R. Dimetil sülfoksit, barbitüratlar ve metil prednizolonun antiplatelet etkisi. Ann NY Acad Sci. 1983;411:234–244.

Machine Translated by Google

160. Asmis L, Tanner FC, Sudano I, Lüscher TF, Camici GG. DMSO, siklooksijenaz-1 inhibisyonu yoluyla insan trombosit aktivasyonunu inhibe eder. İ laçkaplı stentler için yeni bir ajan mı ? Biochem Biophys Res Komün. 22 Ocak 2010;391(4):1629-1633.
161. Lim R, Mullan S. Sonik bozulmaya karşı dimetil sülfoksit ile glial hücrelerin direncinin arttı rı lması . Ann NY Acad Sci. 27 Ocak 1975;243:358–361.
162. Lyman GH, Papahadjopoulos D, Preisler HD. Dimetilsülfoksit ve Friend lösemik hücre farklı laşması nı n diğ er indükleyicileri ile fosfolipid membran stabilizasyonu. Biochim Biophys Acta. 19 Ekim 1976;448(3):460-473.
163. Pamphilon D, Mijovic A. Hemopoietik kök hücrelerin depolanması . Asya J Transfus Sci. Temmuz 2007;1(2):71–76.
164. de la Torre JC, Fortin T, Park GA, Pappas BA. Beyin kan akı şı restorasyonu, kronik olarak hasar görmüş sı çan CA1 nöronları nı 'kurtarı r' Beyin Araş. 24 Eylül 1993;623(1):6–15.
165. Markov AK. İ skemi ve şokta fruktoz 1,6-difosfatı n hemodinamik ve metabolik etkileri: Deneysel ve klinik gözlemler. Ann Acil Med. 1986;15:1470–1477.
166. Ramos RC, de Meis L. Glikoz 6-fosfat ve fruktoz 1,6-difosfat, beyincik Ca2+-taşı ma ATPaz tarafı ndan ATP üreten sistemler olarak kullanı lı r . J Neurochem. 1999;72:81-86.
167. Espanol MT, Litt L, Hasegawa K. Fruktoz 1,6-difosfat, solunum yapan yenidoğ an sı çan beyin dilimlerinde hipoksi sı rası nda ATP'yi korur, ancak hücre iç pH'ı korumaz. Anesteziyoloji. 1998;88:461-472.
168. de la Torre JC, Nelson NB, Sutherland RJ, Pappas BA. Serbest radikal süpürücü-glikolitik ara kombinasyonu ile yaşlanan sı çanlarda iskemik kaynaklı kronik hafı za disfonksiyonunun tersine çevrilmesi. Beyin Araş. 1998;779:285–288.
169. de la Torre JC. Bir fruktoz 1,6-difosfat dimetil sülfoksit kombinasyonu kullanı larak farelerde kafa yaralanması nı n tedavisi. Nöroşirürji. 1995;37:273–279.
170. Karaça M, Kı lı çE, Yazı cı B, Demir S, de la Torre JC. Serbest radikal süpürücü-glikolitik ara çözelti ile tedavi edilen yaşlı hastalarda iskemik inme: Bir ön pilot deneme. Nörol Res. 2002;24(1):73–80.
171. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E. Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalı şmada akut serebral enfarktüsün bir kolin öncüsü ile tedavisi. Felç 1988;19:211–216.

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

KİMYA

Dimetil sülfoksit (DMSO) Travma ve Hastalıkta

İlk olarak 1866'da bir Rus kimyager tarafından kimyasal bir bileşik olarak izole edilen dimetil sülfoksit (DMSO), olağanüstü biyolojik ve tıbbi aktiviteleri keşfedilmeden önce onlarca yıl boyunca mükemmele yakın bir çözücü olduğunu kanıtladı. DMSO, ilaçgeliştirme dünyasından çıkmış en olağanüstü ajanlardan biridir. Bitkileri, hayvanları ve insanları içeren çok çeşitli biyolojik eylemleri, bilimsel literatürde on binlerce makalenin yayınlanmasına yol açmıştır.

Travma ve Hastalıkta Dimetil Sülfoksit (DMSO), DMSO'nun osteoartrit, interstisyel sistit, gastrointestinal inflamatuar değişiklikler, skleroderma, solunum sıkıntısı, myastenia gravis, kalp hastalığı, travmatik beyin hasarı ve Alzheimer hastalığı.

DMSO'nun ağrı, kanser, felçve omurilik yaralanması üzerindeki etkileri de tartışılmaktadır. Kitap, kimyasal yapısının DNA hasarı, serbest radikal oluşumu, iltihaplanma, oksidasyon ve enfeksiyon tarafından üretilen toksik molekülleri nasıl reaksiyona sokabildiğini ve etkisiz hale getirebildiğini araştırıyor. İlk kez, DMSO'nun biyolojik, kimyasal ve tıbbi etkilerine ilişkin toplu veriler yayınlanmış bilimsel literatürden sunulmakta ve analiz edilmektedir.

Açıkça yazılmış olan kitap, hem sağlık uzmanlarına hem de dünya çapında DMSO'yu reçeteli veya etiket dışı bir ilaçolarak çeşitli rahatsızlıklar için kullanan milyonlarca insana hitap eden anlaşılması kolay bilimsel açıklamalar içermektedir.

CRC Press
Taylor & Francis Group
an informa business
www.crcpress.com

6000 Broken Sound Parkway, NW
Suite 300, Boca Raton, FL 33487
711 Third Avenue
New York, NY 10017
2 Park Square, Milton Park
Abingdon, Oxon OX14 4RN, UK

K25303
ISBN: 978-1-4987-1467-9
90000
9 781498 714679

Machine Translated by Google